Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala®)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Schweres refraktäres eosinophiles Asthma

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.01.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **22**
Abkürzungsverzeichnis **26**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **31**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 32
4.2 Methodik 48
4.2.1 Fragestellung 48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 50
4.2.3 Informationsbeschaffung 58
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 58
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 58
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 62
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 64
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 64
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 66
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 66
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 67
4.2.5.2.1 Relevante Patientenpopulation 67
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika 69
4.2.5.2.3 Endpunkte 70
4.2.5.2.3.1 Direkt vergleichende Studien 70
4.2.5.2.3.2 Indirekter Vergleich 84
4.2.5.2.3.3 Weitere Untersuchungen 85
4.2.5.2.4 Statistische Methodik 86
4.2.5.3 Meta-Analysen 88
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 91
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 96
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 114
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 125
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 125
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 128
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 131
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 136
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 148

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 149
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 150
4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität – RCT ... 152
4.3.1.3.1.2 Endpunkte zu Asthma Exazerbationen – RCT ... 155
4.3.1.3.1.3 Endpunkte zu OCS–Reduktion – RCT ... 184
4.3.1.3.1.4 Endpunkte zur Notfallmedikation – RCT ... 193
4.3.1.3.1.5 Endpunkt: Asthma Symptom Score – RCT ... 203
4.3.1.3.1.6 Endpunkt: SGRQ – RCT ... 208
4.3.1.3.1.7 Endpunkt: ACQ-5 – RCT ... 213
4.3.1.3.1.8 Endpunkt: MOS-Schlafskala – RCT ... 218
4.3.1.3.1.9 Endpunkt: BDI-II – RCT ... 222
4.3.1.3.1.10 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – RCT ... 227
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 256
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse: Mortalität – RCT ... 256
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu Asthma Exazerbationen – RCT ... 256
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu OCS–Reduktion – RCT ... 338
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu Notfallmedikation – RCT ... 368
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse Asthma Symptom Score – RCT ... 388
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse SGRQ Responder – RCT ... 398
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse ACQ-5 Responder – RCT ... 408
4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse MOS-Schlafskala Responder – RCT ... 418
4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse BDI-II – RCT ... 424
4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen – RCT ... 435
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 465
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 476
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 476
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 476
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 476
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 479
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 485
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten ... 493
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 497
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 497
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 512
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 514
4.3.2.1.3.1 Endpunkte - indirekte Vergleiche aus RCT ... 515
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 578
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 578
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 578
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 578
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 579
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 579
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 580
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 581

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Weitere Untersuchungen 581
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 581
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 584
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 586
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten 588
4.3.2.3.2 Weitere Untersuchungen - MEA115661 590
4.3.2.3.2.1 Charakteristika der weiteren Untersuchungen - MEA115661..... 590
4.3.2.3.2.2 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen - MEA115661 597
4.3.2.3.3 Weitere Untersuchungen - MEA112997 (DREAM)..... 601
4.3.2.3.3.1 Charakteristika der weiteren Untersuchungen - MEA112997 (DREAM) 601
4.3.2.3.3.2 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen - MEA112997 (DREAM) 611
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 615
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 620
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 620
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 621
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 629
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 636
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 636
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 637
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 638
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 638
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien..... 639
4.7 Referenzliste..... 646
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 666
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 679
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 686
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 698
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien..... 847
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 917

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo[1] in der ITT-ZVT-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Gesamtpopulation 41
Tabelle 4-2: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - IgE-Teilpopulation 46
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs 52
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien – Indirekter Vergleich 54
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien – Weitere Untersuchungen 57
Tabelle 4-6: Im Dossier für die Nutzenbewertung dargestellte Endpunkte der beiden pivotalen Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) 70
Tabelle 4-7: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte der beiden pivotalen Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) 81
Tabelle 4-8: Im Dossier für die Nutzenbewertung dargestellte Endpunkte für den indirekten Vergleich 84
Tabelle 4-9: Übersicht über a priori für die ITT-Population geplanten und im Studienbericht dargestellten Subgruppenanalysen - ITT-ZVT-Population 107
Tabelle 4-10: Übersicht über die nachträglich (post-hoc) durchgeführten Subgruppenanalysen und explorativen Interaktionstests - ITT-ZVT-Population 110
Tabelle 4-11: Beschriftung der Abbildung für Ereignisraten 121
Tabelle 4-12: Beschriftung der Abbildung bei dichotomen Endpunkten 122
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Mortalität 152

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 153
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT–ZVT-Population 153
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Jahresrate) 155
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbation (Jahresrate) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population 157
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population 158
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 161
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population 162
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 164
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population 165
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) 167
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population 169
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population 171
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 174
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population 176
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 179

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population ... 181
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Prozentuale OCS–Reduktion ... 184
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Prozentuale OCS–Reduktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 185
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population ... 185
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population ... 186
Tabelle 4-46: Operationalisierung von OCS–Reduktion Responder ... 189
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OCS–Reduktion Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 190
Tabelle 4-48: Ergebnisse für OCS-Reduktion Responder mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population ... 190
Tabelle 4-49: Ergebnisse für OCS-Reduktion in Woche 20-24 Responder mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population ... 191
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) ... 194
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 194
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population ... 195
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population ... 196
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) ... 198
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population ... 199
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population ... 201
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Asthma Symptom Score ... 203
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Symptom Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 204
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Asthma Symptom Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population ... 204
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Asthma Symptom Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population ... 205
Tabelle 4-62: Operationalisierung von SGRQ ... 208

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209
Tabelle 4-64: Ergebnisse für SGRQ mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 209
Tabelle 4-65: Ergebnisse für SGRQ mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population 210
Tabelle 4-66: Operationalisierung von ACQ-5 213
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214
Tabelle 4-68: Ergebnisse für ACQ-5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 215
Tabelle 4-69: Ergebnisse für ACQ-5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population 216
Tabelle 4-70: Operationalisierung von MOS-Schlafskala 218
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MOS-Schlafskala in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219
Tabelle 4-72: Ergebnisse für MOS-Schlafskala mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 219
Tabelle 4-73: Ergebnisse für MOS-Schlafskala mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population 220
Tabelle 4-74: Operationalisierung von BDI-II 222
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BDI-II in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223
Tabelle 4-76: Ergebnisse für BDI-II mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 223
Tabelle 4-77: Ergebnisse für BDI-II mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population 225
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 227
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 229
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population 229
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 231
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 232

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-ZVT-Population 233

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen 235

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 236

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population 236

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 238

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239

Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 239

Tabelle 4-93: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population 246

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter - a priori 257

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht - a priori 260

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Gewicht - a priori 260

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline - a priori 262

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Anzahl der Exazerbationen vor Screening - a priori 263

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region - a priori 264

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Oraler Kortikosteroiddauertherapie bei Baseline - a priori 266

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Reversibilität bei Screening - a priori 267

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Bisheriger Gebrauch von Omalizumab - a priori 268

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline - a priori 268

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening - a priori 270

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn - a priori 271

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening - a priori 272

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut - Einschlusskriterium (≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn; ≥150/mcl bei Screening; ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn und ≥150/mcl bei Screening) - a priori 273

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Nasenpolypen bei Screening - a priori 274

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Baseline IgE-Konzentration - a priori 275

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter - post-hoc 276

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht – post-hoc 278

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region– post-hoc 281

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 282

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 284

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Alter – post-hoc 286

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Geschlecht – post-hoc 288

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Region – post-hoc 290

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 292

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 294

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Alter – post-hoc 296

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Geschlecht – post-hoc 298

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Region – post-hoc 300

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 302

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 304

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter – post-hoc 306

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht – post-hoc 308

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region – post-hoc ... 310

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 312

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 314

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Alter – post-hoc 316

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Geschlecht – post-hoc 318

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Region – post-hoc 321

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 323

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 325

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Alter – post-hoc 327

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Geschlecht – post-hoc ... 329

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Region– post-hoc 332

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 334

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 336

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Geschlecht – A priori 339

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Gewicht – A priori 340

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Region – A priori 341

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – A priori 342

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – A priori 343

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Baseline OCS-Dosis – A priori 345

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Dauer des bisherigen OCS-Gebrauchs – A priori 347

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Alter – post-hoc 348

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Geschlecht – post-hoc 349

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Region– post-hoc 351

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS-Reduktion nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 352

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 354
Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für OCS–Reduktion Responder nach Alter – post-hoc 355
Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für OCS–Reduktion Responder nach Geschlecht – post-hoc 357
Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für OCS–Reduktion Responder nach Region– post-hoc 360
Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für OCS–Reduktion Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 362
Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für OCS–Reduktion Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 366
Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Alter – post-hoc 368
Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Geschlecht – post-hoc 370
Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Region– post-hoc 372
Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 375
Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 376
Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Alter – post-hoc 379
Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Geschlecht – post-hoc 380
Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Region – post-hoc 382
Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 384
Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 386
Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Symptom Score nach Alter – post-hoc 388
Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Symptom Score nach Geschlecht – post-hoc 391
Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Symptom Score nach Region– post-hoc 392

Tabelle 4-170: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Symptom Score nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 394
Tabelle 4-171: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Symptom Score nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 396
Tabelle 4-172: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder nach Alter – post-hoc 398
Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder nach Geschlecht – post-hoc 400
Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder nach Region– post-hoc 402
Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 405
Tabelle 4-176: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 406
Tabelle 4-177: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACQ-5 Responder nach Alter – post-hoc 409
Tabelle 4-178: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACQ-5 Responder nach Geschlecht – post-hoc 411
Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACQ-5 Responder nach Region – post-hoc 412
Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACQ-5 Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 414
Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACQ-5 Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 416
Tabelle 4-182: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MOS-Schlafskala Responder nach Alter – post-hoc 419
Tabelle 4-183: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MOS-Schlafskala Responder nach Geschlecht – post-hoc 420
Tabelle 4-184: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MOS-Schlafskala Responder nach Region– post-hoc 421
Tabelle 4-185: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MOS-Schlafskala Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 422
Tabelle 4-186: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MOS-Schlafskala Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 423
Tabelle 4-187: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach Baseline BDI-II – A priori 424
Tabelle 4-188: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach Alter – post-hoc 426
Tabelle 4-189: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach Geschlecht – post-hoc 428
Tabelle 4-190: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach Region– post-hoc 429
Tabelle 4-191: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 432

Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 433
Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschten Ereignisse nach Alter – post-hoc 436
Tabelle 4-194: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschten Ereignisse nach Geschlecht – post-hoc 438
Tabelle 4-195: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschten Ereignisse nach Region– post-hoc 440
Tabelle 4-196: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignissen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 442
Tabelle 4-197: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignissen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 444
Tabelle 4-198: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Alter – post-hoc 446
Tabelle 4-199: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht – post-hoc 448
Tabelle 4-200: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Region– post-hoc 450
Tabelle 4-201: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 452
Tabelle 4-202: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 454
Tabelle 4-203: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Alter – post-hoc 456
Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Geschlecht – post-hoc 458
Tabelle 4-205: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Region– post-hoc 460
Tabelle 4-206: Ergebnisse der Subgruppenanalyse Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc 461
Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalyse Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc 463
Tabelle 4-208: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo[1] in der ITT-ZVT-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 466
Tabelle 4-209: Ergebnisse der nachträglich (post-hoc) durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse - ITT-ZVT-Population 471
Tabelle 4-210: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers –Indirekter Vergleich 477
Tabelle 4-211: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 479

Tabelle 4-212: Resultierender Studienpool aus der bibliografischen Literaturrecherche – Indirekter Vergleich 482
Tabelle 4-213: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche 485
Tabelle 4-214: Resultierender Studienpool aus der Studienregistersuche – Indirekter Vergleich 491
Tabelle 4-215: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche 494
Tabelle 4-216: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche 498
Tabelle 4-217: Charakterisierung der Interventionen für den indirekten Vergleich – Studien für indirekte Vergleich 502
Tabelle 4-218: Charakterisierung der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich – Studien für den indirekten Vergleich 504
Tabelle 4-219: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche. 513
Tabelle 4-220: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 514
Tabelle 4-221: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden; Mortalität 515
Tabelle 4-222: Operationalisierung von Mortalität 516
Tabelle 4-223: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT für indirekte Vergleiche 517
Tabelle 4-224: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche 517
Tabelle 4-225: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Mortalität – Sensitivitätsanalyse 521
Tabelle 4-226: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Mortalität – Sensitivitätsanalyse 521
Tabelle 4-227: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden; Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen 524
Tabelle 4-228: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen 525
Tabelle 4-229: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen in RCT für indirekte Vergleiche 527
Tabelle 4-230: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT für indirekte Vergleiche 527
Tabelle 4-231: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen 529
Tabelle 4-232: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen - Sensitivitätsanalyse 531

Tabelle 4-233: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen - Sensitivitätsanalyse ... 531
Tabelle 4-234: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 533
Tabelle 4-235: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern ... 534
Tabelle 4-236: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern in RCT für indirekte Vergleiche ... 535
Tabelle 4-237: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern aus RCT für indirekte Vergleiche ... 535
Tabelle 4-238: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab, Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern – Sensitivitätsanalyse ... 537
Tabelle 4-239: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 539
Tabelle 4-240: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse ... 540
Tabelle 4-241: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschten Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche ... 541
Tabelle 4-242: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche 541
Tabelle 4-243: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Unerwünschte Ereignisse ... 545
Tabelle 4-244: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Unerwünschte Ereignisse ... 546
Tabelle 4-245: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Unerwünschte Ereignisse - Sensitivitätsanalyse ... 548
Tabelle 4-246: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Unerwünschte Ereignisse - Sensitivitätsanalyse ... 549
Tabelle 4-247: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 552
Tabelle 4-248: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 553
Tabelle 4-249: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche ... 554
Tabelle 4-250: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche ... 555
Tabelle 4-251: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 558
Tabelle 4-252: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 559
Tabelle 4-253: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sensitivitätsanalyse ... 562
Tabelle 4-254: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sensitivitätsanalyse ... 562

Tabelle 4-255: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 565
Tabelle 4-256: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen 566
Tabelle 4-257: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in RCT für indirekte Vergleiche 567
Tabelle 4-258: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche 567
Tabelle 4-259: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen 571
Tabelle 4-260: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen 571
Tabelle 4-261: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Sensitivitätsanalyse 574
Tabelle 4-262: Ergebnisse der Meta-Analyse und des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Sensitivitätsanalyse 574
Tabelle 4-263: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 579
Tabelle 4-264: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 579
Tabelle 4-265: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 580
Tabelle 4-266: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers– Weitere Untersuchungen 581
Tabelle 4-267: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen 583
Tabelle 4-268: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen 586
Tabelle 4-269: Studienpool – Weitere Untersuchungen 588
Tabelle 4-270: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 592
Tabelle 4-271: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 593
Tabelle 4-272: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 593
Tabelle 4-273: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte Interventionsstudien 596
Tabelle 4-274: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Weitere Untersuchungen 598
Tabelle 4-275: Verzerrungsaspekte für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 598

Tabelle 4-276: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - AT Population on treatment ... 599

Tabelle 4-277: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 602

Tabelle 4-278: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 603

Tabelle 4-279: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 604

Tabelle 4-280: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 611

Tabelle 4-281: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Weitere Untersuchungen ... 612

Tabelle 4-282: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen (Jahresrate)- Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 613

Tabelle 4-283: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) ... 613

Tabelle 4-284: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - IgE-Teilpopulation ... 617

Tabelle 4-285: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen in den Studien MEA115588 (MENSA), MEA112997 (DREAM), MEA115561 ... 619

Tabelle 4-286: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo[1] in der ITT-ZVT-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Gesamtpopulation ... 622

Tabelle 4-287: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - IgE-Teilpopulation ... 628

Tabelle 4-288**:** Zusammenhang zwischen Patientengruppen und ausgewählter ZVT, inklusive Begründung ... 631

Tabelle 4-289: Zusammenhang zwischen Patientengruppen und ausgewählter ZVT ... 634

Tabelle 4-290: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 635

Tabelle 4-291: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien ... 640

Tabelle 4-292. Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT ... 667

Tabelle 4-293. Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT ... 667

Tabelle 4-294. Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach RCT ... 668

Tabelle 4-295. Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT - Aktualisierung am 02.11.2015 ... 669

Tabelle 4-296. Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT - Aktualisierung am 02.11.2015 ... 669

Tabelle 4-297. Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach RCT - Aktualisierung am 02.11.2015 ... 671

Tabelle 4-298. Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 672
Tabelle 4-299. Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE® und MEDLINE In-Process für indirekte Vergleiche 673
Tabelle 4-300. Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane CENTRAL für indirekte Vergleiche 673
Tabelle 4-301. Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach weiteren Untersuchungen 674
Tabelle 4-302. Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach weiteren Untersuchungen 674
Tabelle 4-303. Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach weiteren Untersuchungen 675
Tabelle 4-304. Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach weiteren Untersuchungen - Aktualisierung am 02.11.2015 676
Tabelle 4-305. Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach weiteren Untersuchungen - Aktualisierung am 02.11.2015 677
Tabelle 4-306. Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach weiteren Untersuchungen - Aktualisierung am 02.11.2015 677
Tabelle 4-307: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach RCT 679
Tabelle 4-308: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach RCT 679
Tabelle 4-309: Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) nach RCT 680
Tabelle 4-310: Suche im Studienregister Pharmnet.Bund nach RCT 680
Tabelle 4-311: Suche im GSK Studienregister nach RCT 680
Tabelle 4-312: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach RCT für indirekte Vergleiche 681
Tabelle 4-313: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach RCT für indirekte Vergleiche 681
Tabelle 4-314: Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) nach RCT für indirekte Vergleiche 681
Tabelle 4-315: Suche im Studienregister PharmNet.Bund nach RCT für indirekte Vergleiche 682
Tabelle 4-316: Suche im GSK Studienregister nach RCT für indirekte Vergleiche 682
Tabelle 4-317: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach weiteren Untersuchungen 684
Tabelle 4-318: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach weiteren Untersuchungen 684
Tabelle 4-319: Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) nach weiteren Untersuchungen 684

Tabelle 4-320: Suche im Studienregister Pharmnet.Bund nach weiteren Untersuchungen... 684
Tabelle 4-321: Suche im GSK Studienregister nach weiteren Untersuchungen..... 685
Tabelle 4-322: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT 687
Tabelle 4-323: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – Indirekter Vergleich..... 690
Tabelle 4-324: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen 695
Tabelle 4-325: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT 698
Tabelle 4-326: Liste der im Studienregister Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT..... 701
Tabelle 4-327: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT..... 706
Tabelle 4-328: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT 712
Tabelle 4-329: Liste der im GSK Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT..... 714
Tabelle 4-330: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Indirekter Vergleich..... 725
Tabelle 4-331: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien– Indirekter Vergleich..... 741
Tabelle 4-332. Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien– Indirekter Vergleich 785
Tabelle 4-333: Liste der im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Indirekter Vergleich 801
Tabelle 4-334. Liste der im GSK Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Indirekter Vergleich..... 805
Tabelle 4-335: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen..... 821
Tabelle 4-336: Liste der im Studienregister Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Weitere Untersuchungen..... 824
Tabelle 4-337: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Weitere Untersuchungen..... 828
Tabelle 4-338: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Weitere Untersuchungen 834
Tabelle 4-339: Liste der im GSK Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Weitere Untersuchungen 835
Tabelle 4-340 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115588 (MENSA) 847

Tabelle 4-341 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115575 (SIRIUS) . 860
Tabelle 4-342 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115588 (MENSA) – RCT für indirekte Vergleiche ... 875
Tabelle 4-343 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Humbert 2005 (INNOVATE) – RCT für indirekte Vergleiche ... 876
Tabelle 4-344 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chanez 2010 – RCT für indirekte Vergleiche ... 882
Tabelle 4-345 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hanania 2011(EXTRA) – RCT für indirekte Vergleiche ... 888
Tabelle 4-346 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115661 ... 895
Tabelle 4-347 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA112997 (DREAM) ... 904
Tabelle 4-348 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115588 (MENSA) ... 918
Tabelle 4-349 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115575 (SIRIUS) ... 934
Tabelle 4-350 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115588 (MENSA) – RCT für indirekte Vergleiche ... 953
Tabelle 4-351 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Humbert 2005 (INNOVATE) ... 954
Tabelle 4-352 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chanez 2010 ... 962
Tabelle 4-353 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hanania 2011 (EXTRA) ... 969
Tabelle 4-354 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115661 – Weitere Untersuchungen ... 978
Tabelle 4-355 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DREAM (MEA112997) ... 982

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Ergebnisse Asthma Exazerbationen -ITT-ZVT-Population 35
Abbildung 4-2: Ergebnisse OCS-Reduktion - ITT-ZVT-Population..... 36
Abbildung 4-3: Ergebnisse Asthma Symptome- ITT-ZVT-Population..... 37
Abbildung 4-4: Ergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität- ITT-ZVT-Population 38
Abbildung 4-5: Ergebnisse Unerwünschte Ereignisse - ITT-ZVT-Population..... 39
Abbildung 4-6: Ergebnisse Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - ITT-ZVT-Population 40
Abbildung 4-7: Äquivalenzdosen für OCS ([16]Klinikmanual Chirurgie 2012) 75
Abbildung 4-8: Schematische Präsentation eines adjustierten indirekten Vergleichs 116
Abbildung 4-9: Netzwerk der Studien für den adjustierten ITC, mit Sensitivitätsanalysen, von Mepolizumab 100 mg s.c. mit Omalizumab 123
Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Abbildung 4-11: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie MEA115588 (MENSA) für die ITT-ZVT-Population ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 30.040) 141
Abbildung 4-12: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie MEA115575 (SIRIUS) für die ITT-ZVT-Population ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 30.021). 142
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population - MEA115588 (MENSA) ([62]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Figure 6.04)..... 170
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population - MEA115575 (SIRIUS) ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Figure 6.04)..... 171
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population - MEA115588 (MENSA) ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.006)..... 172
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population - MEA115575 (SIRIUS) ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.018)..... 173
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population - MEA115588 (MENSA) ([62]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Figure 6.08)..... 175
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population - MEA115588 (MENSA) ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.008)..... 177

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population - MEA115575 (SIRIUS) ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.020) 178

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population - MEA115588 (MENSA) ([62]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Figure 6.10) . 180

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population - MEA115588 (MENSA) ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.010) 182

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population - MEA115575 (SIRIUS) ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.022) 183

Abbildung 4-23. Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche 480

Abbildung 4-24: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Mortalität - Sensitivitätsanalyse 515

Abbildung 4-25: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Mortalität – Relatives Risiko – Sensitivitätsanalyse 522

Abbildung 4-26: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Mortalität – Odds Ratio - Sensitivitätsanalyse 522

Abbildung 4-27: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Mortalität – Absolute Risikoreduktion – Sensitivitätsanalyse 523

Abbildung 4-28: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen 525

Abbildung 4-29: Forest-Plot des indirekten Vergleichs für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen - Rate Ratio 530

Abbildung 4-30: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – Rate Ratio - Sensitivitätsanalyse 532

Abbildung 4-31: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern - Sensitivitätsanalyse 533

Abbildung 4-32: Forest-Plot des indirekten Vergleichs für Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern - Rate Ratio – Sensitivitätsanalyse 538

Abbildung 4-33: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Unerwünschte Ereignisse 539

Abbildung 4-34: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse – Relatives Risiko 546

Abbildung 4-35: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse – Odds Ratio 547

Abbildung 4-36: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse– Absolute Risikoreduktion 547

Abbildung 4-37: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse – Relatives Risiko - Sensitivitätsanalyse 549

Abbildung 4-38: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse - Odds Ratio - Sensitivitätsanalyse 550

Abbildung 4-39: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse - Absolute Risikoreduktion – Sensitivitätsanalyse 551

Abbildung 4-40: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 552

Abbildung 4-41: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse– Relatives Risiko 560

Abbildung 4-42: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Odds Ratio 560

Abbildung 4-43: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Absolute Risikoreduktion 561

Abbildung 4-44: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Relatives Risiko - Sensitivitätsanalyse 563

Abbildung 4-45: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Odds Ratio - Sensitivitätsanalyse 563

Abbildung 4-46: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Absolute Risikoreduktion - Sensitivitätsanalyse 564

Abbildung 4-47: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen 565

Abbildung 4-48: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Relatives Risiko 572

Abbildung 4-49: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Odds Ratio 572

Abbildung 4-50: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Absolute Risikoreduktion 573

Abbildung 4-51: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Relatives Risiko – Sensitivitätsanalyse 575

Abbildung 4-52: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Odds Ratio – Sensitivitätsanalyse 576

Abbildung 4-53: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Absolute Risikoreduktion - Sensitivitätsanalyse 577

Abbildung 4-54: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 585

Abbildung 4-55.MEA115661: Kumulative Anzahl an Asthmaexazerbationen über die Zeit 596

Abbildung 4-56: Kumulative Anzahl der Exazerbationen über die Zeit (MEA112997 (DREAM)) 607

Abbildung 4-57 Kumulative Anzahl an Asthmaexazerbationen über die Zeit (MEA115588 (MENSA)) 608

Abbildung 4-58: Kumulative Anzahl an Asthmaexazerbationen über die Zeit (MEA115575 (SIRIUS)) 609

Abbildung 4-59: Effekt von Mepolizumab auf Exazerbationsraten über die Zeit a) atopische schwere refraktäre eosinophile Asthmapatienten (IgE) b) schwere refraktäre eosinophile Asthmapatienten ([171]Ortega et al. 2014) 610

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire
AEx	Asthma Exazerbation
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance
AQLQ(S)	Asthma Quality of Life Questionnaire Standard
AS	Asthma Symptome
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	As Treated
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
BDI-II	Beck Depression Inventory II
BID	Zweimal tägliche Einnahme
BDP	Beclometasondipropionat
CCC	Control group Continuity Correction
CEC	Clinical Endpoint Committee
CPMS	Clinical Pharmacology Modelling and Simulaton
CSR	Clinical Study Report
CTAL	Container Treatment Assignment List
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DREAM	Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab in severe asthma
eCRF	Electronic Case Report Form
eDiary	Elektronisches Tagebuch
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions (5 Dimensionen umfassender Fragebogen zur Lebensqualität (Euroquol))
ERR	Exacerbation Rate Ratio
etc.	et cetera
EU	Europäische Union

EU-CTR	EU Clinical Trials Register
Ex	Exazerbation
FDA	Food and Drug Administration
FEV_1	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI/l	10^9/l
GINA	Global Initiative for Asthma
GLM	Generalized Linear Model (generalisiertes lineares Modell)
GSK	GlaxoSmithKline
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
ICS	Inhalative Kortikosteroide
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
I.E.	Internationale Einheit
IgE	Immunglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	Indirect Treatment Comparison (Indirekter Behandlungsvergleich)
ITT	Intention to treat Population
ITT-ZVT	Intention to treat-Zweckmäßige Vergleichstherapie Population
ITT-ZVT-OL	Intention to treat-Zweckmäßige Vergleichstherapie-Overlap Population
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
J2R	Jump to Reference
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LABA	long-acting beta-2-agonists (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LFT	Lungenfunktionstest

LS	Least Squares
MAR	Missing at Random
mcg	Mikrogramm
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
mcl	Mikroliter
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MENSA	MEpolizumab as adjunctive therapy iN patients with Severe Asthma, Phase-III-Studie MEA115588
mg	Milligramm
MH	Mantel-Haenszel Methode
mITT	modified Intention to treat
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MMRM	Mixed Model Repeated Measurements
MOS	Medical Outcomes Study
ms	Millisekunden
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Number / Anzahl
N	Total Number / Gesamtanzahl
NAb	Neutralizing Antibody (neutralisierende Antikörper)
NB	Nicht berichtet
NBB	Nicht berechenbar
NE	Nicht erhoben
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	Orale Kortikosteroide
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PC_{20}	Provocative Concentration causing a 20% fall in FEV (provokative Konzentration, die den FEV_1-Wert um 20% vermindert)
PD	Pharmakodynamik
PD_{20}	Provocative Dose causing a 20% fall in FEV_1 (provokative Dosis, die

	den FEV_1-Wert um 20% vermindert)
PEF	Peak Exspiratory Flow (maximale Atemstromstärke)
QTc	QT-Strecke, korrigiert (Herzrhythmus)
QTc(B)	QT-Strecke, korrigiert (Herzrhythmus) nach Bazett-Formel
QTc(F)	QT-Strecke, korrigiert (Herzrhythmus) nach Fridericia-Formel
RAMOS	Registration and Medication Ordering System
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis System
s.c.	Subkutan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SIRIUS	The SteroId ReductIon with MepolizUmab Study, Phase-III-Studie MEA115575
SoC	Standard of Care - Standardtherapie
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TACC	Treatment Arm Continuity Correction (Behandlungsarm Kontinuitätskorrektur)
TCC	Treatment Group Continuity Correction
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Unit(s) (Einheit(en))
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
V	Visite
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

W	Woche
WHO	World Health Organization
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire General Health
zVT, 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.

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung der untersuchten Therapie die Begriffe Mepolizumab (100 mg), Mepolizumab 100 mg s.c. und Mepolizumab synonym verwendet. Auf die kompletten chemischen Bezeichnungen wie Tiotropiumbromid-Monohydrat wird im Allgemeinen verzichtet und nur die Namen der Wirkstoffe wie z.B. Tiotropium verwendet.

In Ergänzung zu der in der Dossiervorlage z.B. im Abschnitt 4.2.5.2 verwendete Bezeichnung der Kategorien von patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) wird in diesem Dossier anstelle von Nebenwirkungen auch die im Kontext klinischer Studien gebräuchliche Begrifflichkeit „Unerwünschte Ereignisse“ verwendet.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Asthma bronchiale ist eine häufige, chronische Atemwegserkrankung die durch eine variable, episodische Symptomatik und eine variable Limitation des exspiratorischen Atemflusses charakterisiert ist. Die Mehrheit der Patienten kann durch die derzeit verfügbare Therapie gut behandelt werden. Ein kleiner Prozentsatz (5-10%) der Gesamtpopulation verbleibt jedoch trotz intensivierter Therapie unkontrolliert im Sinne von weiterhin auftretenden Symptomen, schweren und schwerwiegenden Exazerbationen, die orale Kortikosteroide für die Behandlung oder Besuche in der Notaufnahme oder Hospitalisierung erfordern, und einer fixen Obstruktion. Innerhalb dieser schweren Asthmapopulation werden verschiedene Phänotypen beschrieben unter anderem eine eosinophil vermittelte Pathogenese ([1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015; [2]Chung et al. 2013).

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Mepolizumab bei der Zusatzbehandlung von erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).

Der medizinische Nutzen von Mepolizumab wurde in randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht, auf deren Grundlage die europäische Zulassungsbehörde EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hat ([3]European Commission (EU) 2015).

Die ZVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt: „*Eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie*“.

Die Zusatznutzenbewertung wurde für zwei aus der zit. abgeleitete Populationen getrennt bewertet:

- Gesamtpopulation: alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (Fragestellung 1)
- IgE-Teilpopulation: alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen. (Fragestellung 2)

Die IgE-Teilpopulation ist in der Gesamtpopulation enthalten.

Für beide Populationen wird der Zusatznutzen separat betrachtet.

Die Nutzenbewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen vorgenommen.

Zusätzlich wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation auf Behandlungszeiträume von mindestens 52 Wochen untersucht (Fragestellung 3).

Datenquellen

Die Daten zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Mepolizumab basieren auf den pivotalen Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS). Es handelt sich hierbei um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien, die einen direkten Vergleich zur zit. für die Gesamtpopulation beinhalten.

Des Weiteren wird für die IgE-Teilpopulation ein adjustierter indirekter Vergleich von Mepolizumab zu Omalizumab herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt vier RCTs; einer Mepolizumab-Studie und drei Omalizumab-Studien.

Zusätzlich werden für die Fragestellung 3 zwei weitere Mepolizumab-Studien herangezogen, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation von den beiden pivotalen Studien (mit Behandlungsdauern von 32 bzw. 24 Wochen) auf Behandlungszeiträume von mindestens 52 Wochen zu untersuchen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie (DREAM), sowie um die unverblindete 52-wöchige Verlängerungsstudie zu MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS).

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe Abschnitt 4.3.1.1.3) identifizierten keine weiteren Studien von Relevanz für dieses Dossier.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die oben beschriebenen 3 Fragestellungen wurden separate Kriterien zum Einschluss von Studien angewendet.

Die heranzuziehenden Studien mussten hinsichtlich Indikation und Patientenpopulation für die gemäß Zulassung in Frage kommenden Patienten aussagekräftig sein. Es waren daher nur Studien relevant, die Patienten mit schwerem Asthma eingeschlossen haben.

Für die Bewertung waren Studien, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt untersuchen (Morbidität, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualität), relevant. Studien, die ausschließlich Surrogatparameter als Endpunkte aufführen, waren für die Bewertung nicht relevant.

Weitere Details zu den verwendeten Ein-/Ausschlusskriterien sind im Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Das Verzerrungspotenzial aller für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt und im Anhang 4-F dargestellt.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik aller für die Bewertung herangezogenen Studien erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E).

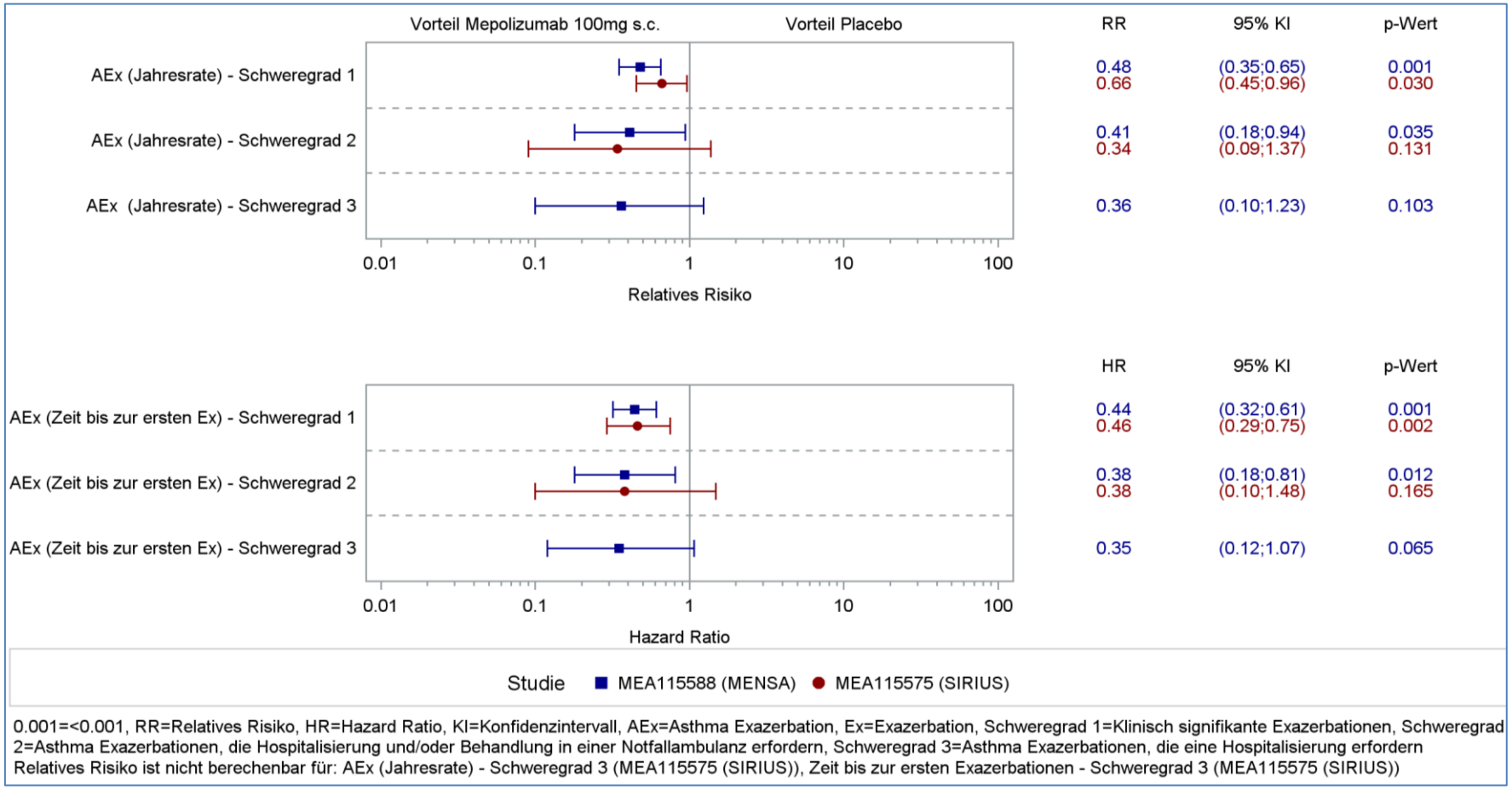
Die Studienpopulationen werden anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend auf Studienebene und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgt den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Gesamtpopulation

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen zunächst grafisch (als Forest-Plots) und danach tabellarisch dargestellt.

Morbidität



0.001=<0.001, RR=Relatives Risiko, HR=Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, AEx=Asthma Exazerbation, Ex=Exazerbation, Schweregrad 1=Klinisch signifikante Exazerbationen, Schweregrad 2=Asthma Exazerbationen, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, Schweregrad 3=Asthma Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erfordern
Relatives Risiko ist nicht berechenbar für: AEx (Jahresrate) - Schweregrad 3 (MEA115575 (SIRIUS)), Zeit bis zur ersten Exazerbationen - Schweregrad 3 (MEA115575 (SIRIUS))

Abbildung 4-1: Ergebnisse Asthma Exazerbationen -ITT-ZVT-Population

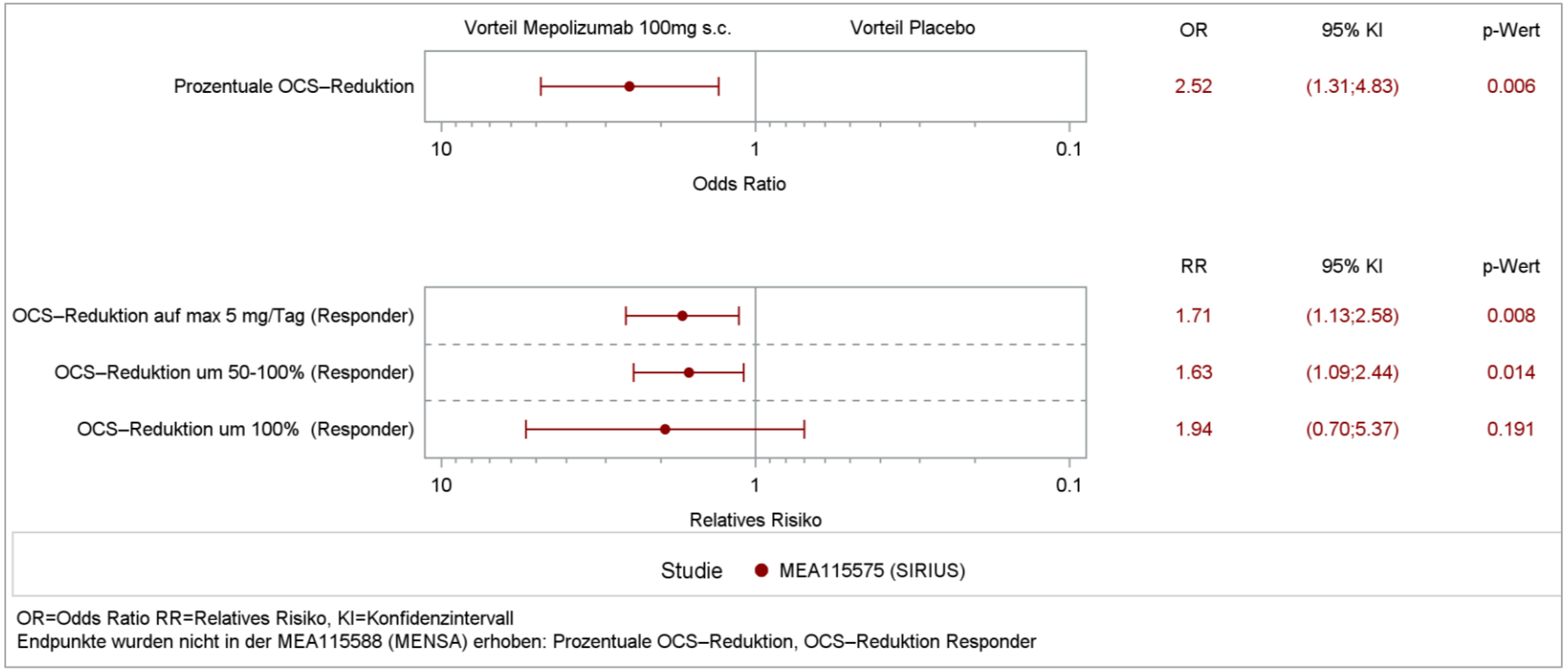


Abbildung 4-2: Ergebnisse OCS-Reduktion - ITT-ZVT-Population

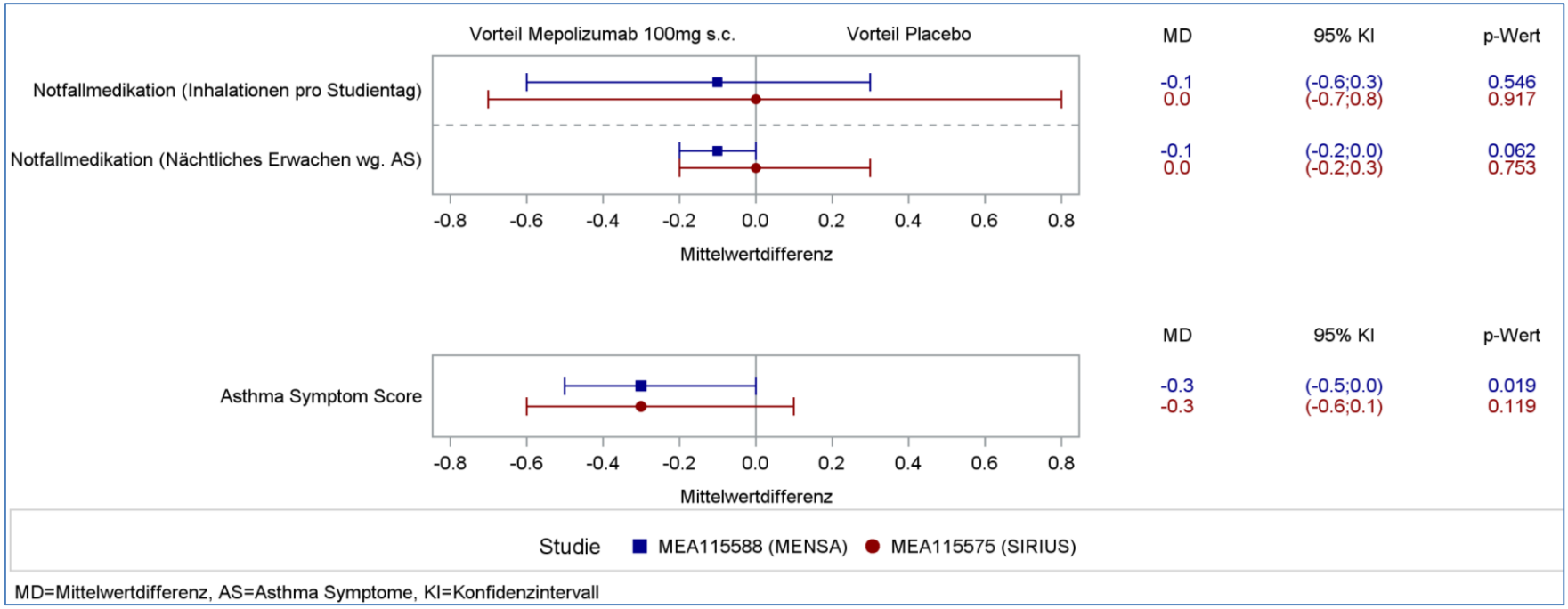


Abbildung 4-3: Ergebnisse Asthma Symptome- ITT-ZVT-Population

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

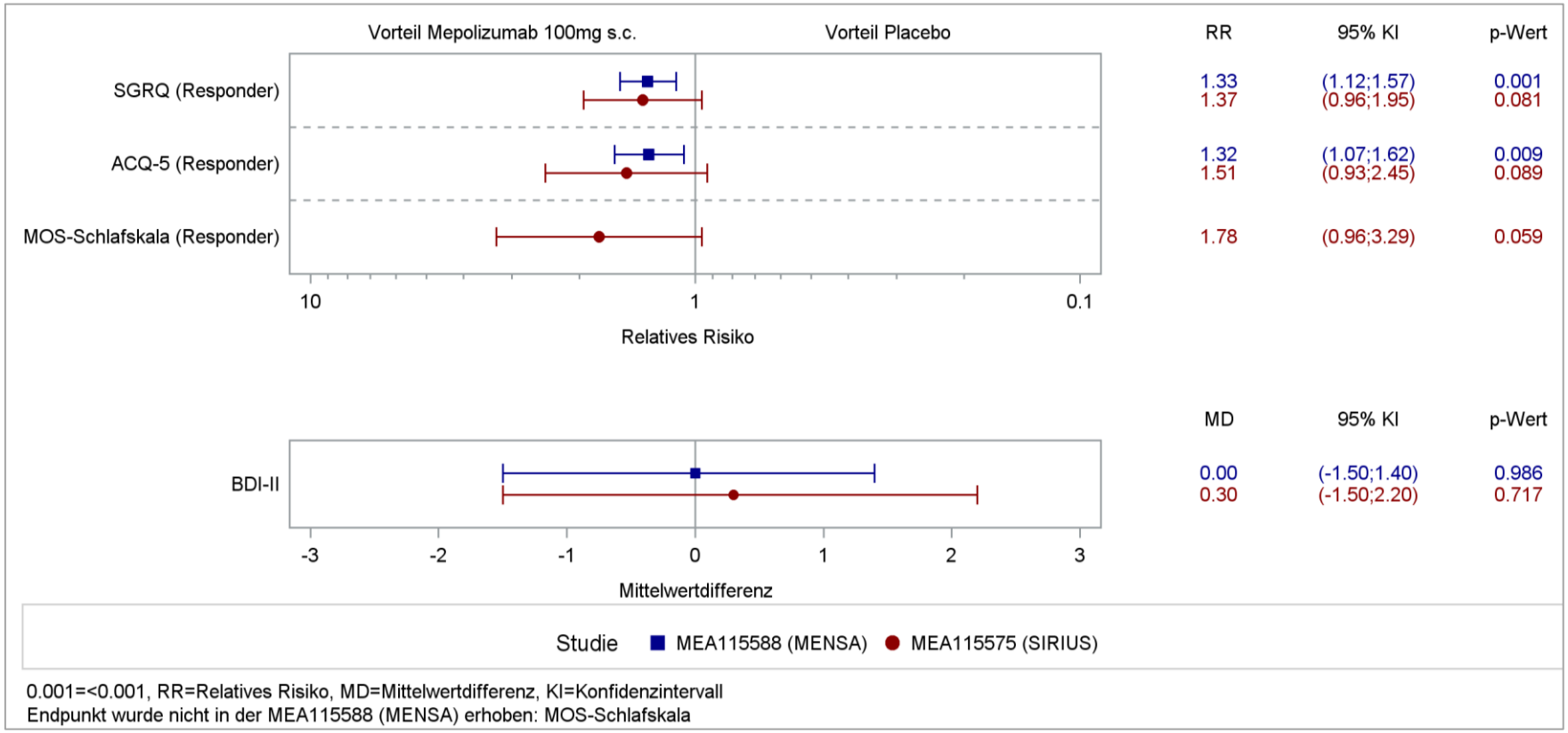


Abbildung 4-4: Ergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität- ITT-ZVT-Population

Nebenwirkungen

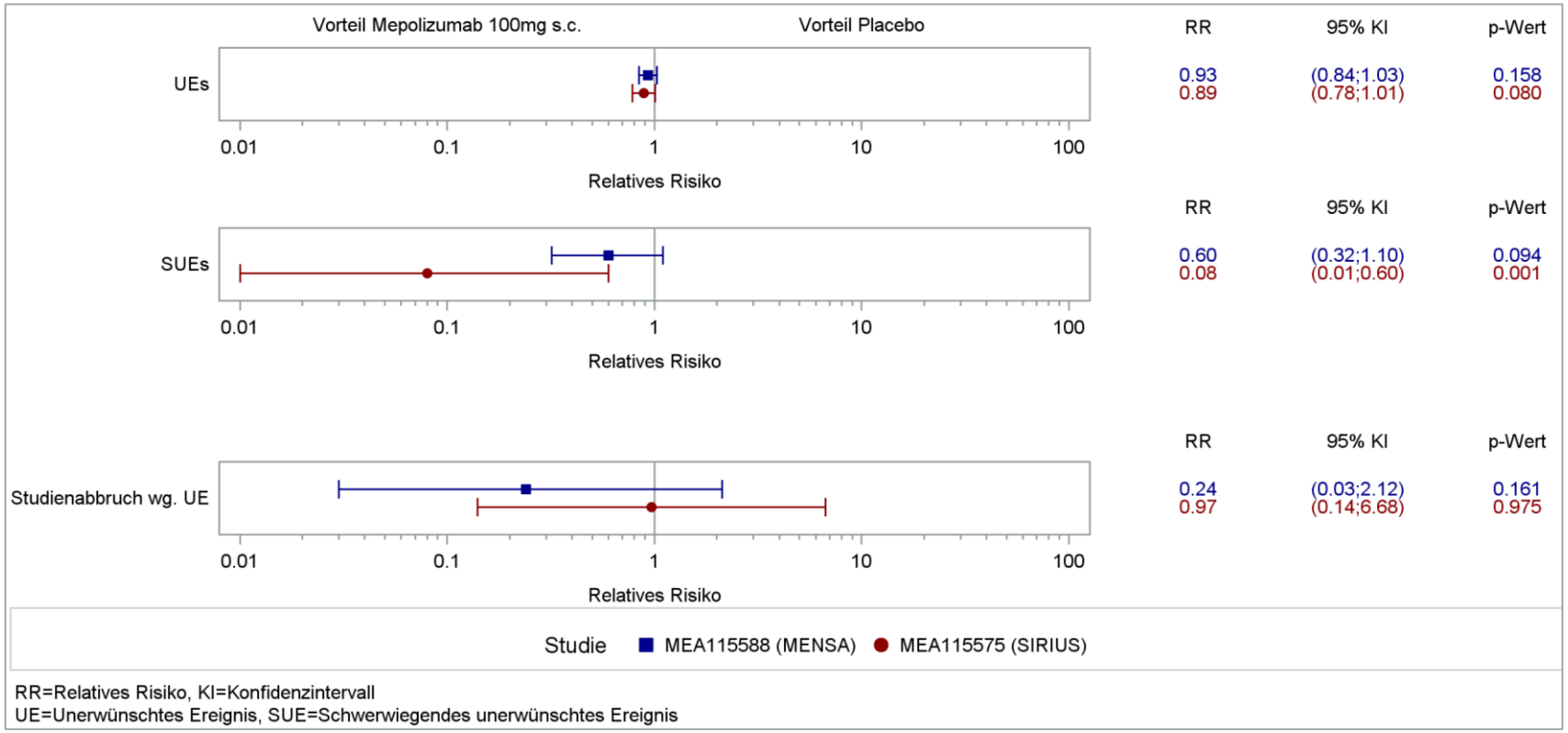
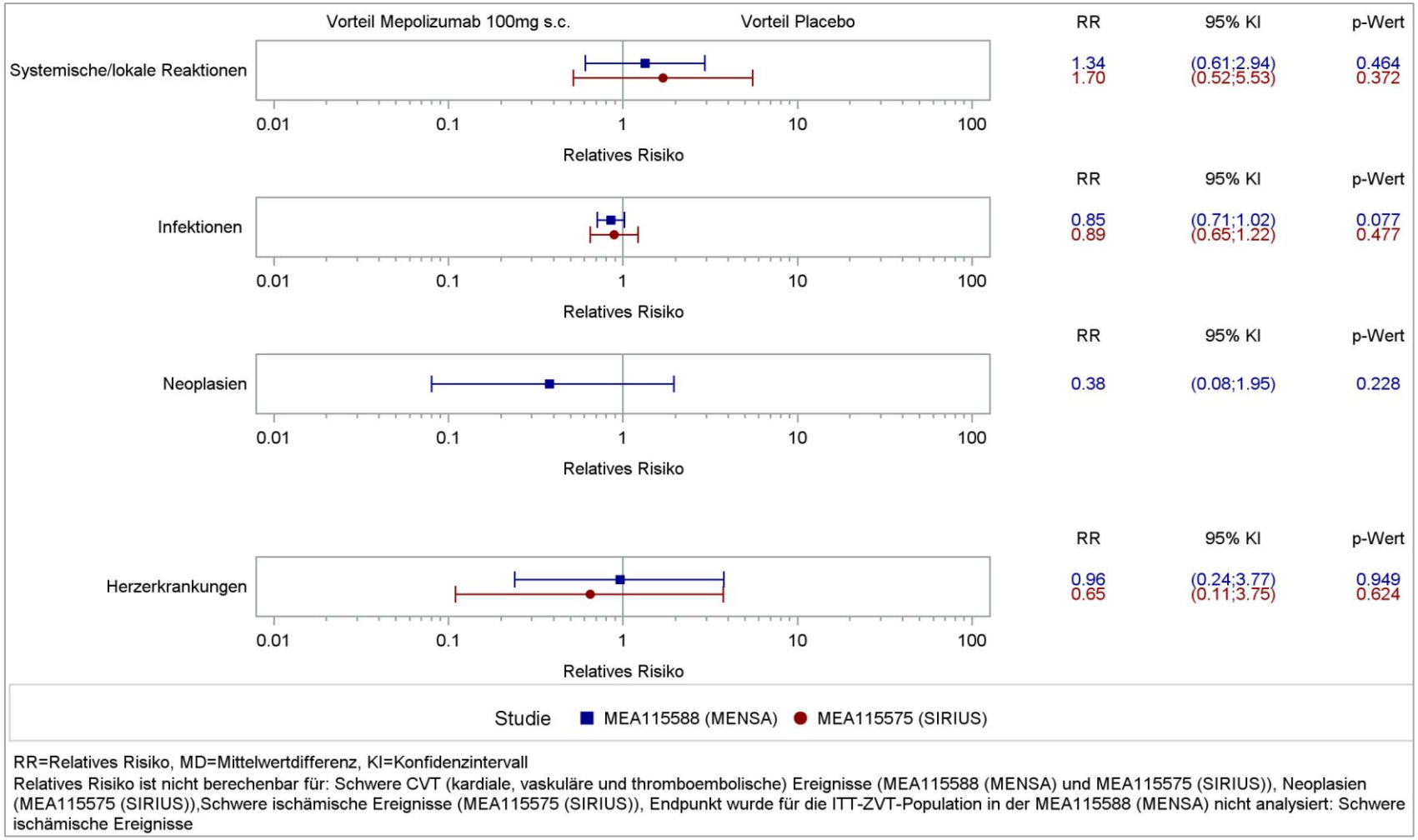


Abbildung 4-5: Ergebnisse Unerwünschte Ereignisse - ITT-ZVT-Population



RR=Relatives Risiko, MD=Mittelwertdifferenz, KI=Konfidenzintervall
Relatives Risiko ist nicht berechenbar für: Schwere CVT (kardiale, vaskuläre und thromboembolische) Ereignisse (MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS)), Neoplasien (MEA115575 (SIRIUS)),Schwere ischämische Ereignisse (MEA115575 (SIRIUS)), Endpunkt wurde für die ITT-ZVT-Population in der MEA115588 (MENSA) nicht analysiert: Schwere ischämische Ereignisse

Abbildung 4-6: Ergebnisse Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - ITT-ZVT-Population

Tabelle 4-1: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo[1] in der ITT-ZVT-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Gesamtpopulation

Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
Mortalität				
Tödliches UE	MENSA (RR): NBB SIRIUS (RR): NBB	NBB NBB	-	-
Morbidität				
AsthmaExazerbationen (AEx)				
AEx (Jahresrate) - klinisch signifikante Exazerbationen	MENSA (RR): 0,48 (0,35; 0,65) SIRIUS (RR): 0,66 (0,45; 0,96)	<0,001 0,030	Beträchtlich	Beleg
AEx (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	MENSA (RR): 0,41 (0,18; 0,94) SIRIUS (RR): 0,34 (0,09; 1,37)	0,035 0,131	Gering	Hinweis
AEx (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern	MENSA (RR): 0,36 (0,10; 1,23) SIRIUS (RR): NBB	0,103 NBB	-	
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - klinisch signifikanten Exazerbation	MENSA (HR): 0,44 (0,32; 0,61) SIRIUS (HR): 0,46 (0,29; 0,75)	<0,001 0,002	Erheblich	Beleg
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung	MENSA (HR): 0,38 (0,18; 0,81)	0,012	Beträchtlich	Hinweis

Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	SIRIUS (HR): 0,38 (0,10; 1,48)	0,165		
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern	MENSA (HR): 0,35 (0,12; 1,07) SIRIUS: NBB	0,065 NBB	-	-
OCS-Reduktion				
Prozentuale OCS Reduktion	MENSA: NE SIRIUS (OR): 2,52 (1,31; 4,83)	0,006	Beträchtlich	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 5 mg/Tag	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,71 (1,13; 2,58)	0,008	Beträchtlich	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 50-100%	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,63 (1,09; 2,44)	0,014	Gering	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 100%	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,94 (0,70; 5,37)	0,191	-	-
Notfallmedikation				
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	MENSA (MD): -0,1 (-0,6; 0,3) SIRIUS (MD): 0,0 (-0,7; 0,8)	0,546 0,917	-	-
Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma	MENSA (MD): -0,1 (-0,2; 0,0)	0,062	-	-

Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
Symptomen)	SIRIUS (MD): 0,0 (-0,2; 0,3)	0,737		
Asthma Symptom Score	MENSA (MD): -0,3 (-0,5; 0,0) SIRIUS (MD): -0,3 (-0,6; 0,1)	0,019 0,119	Gering	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SGRQ	MENSA (RR): 1,33 (1,12; 1,57) SIRIUS (RR): 1,37 (0,96; 1,95)	<0,001 0,081	Beträchtlich	Hinweis
ACQ-5	MENSA (RR): 1,32 (1,07; 1,62) SIRIUS (RR): 1,51 (0,93; 2,45)	0,009 0,089	Gering	Hinweis
MOS-Schlafskala	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,78 (0,96; 3,29)	 0,059	-	-
BDI-II	MENSA (MD): 0,0 (-1,5; 1,4) SIRIUS (MD): 0,3 (-1,5; 2,2)	0,986 0,717	-	-
Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	MENSA (RR): 0,93 (0,84; 1,03) SIRIUS (RR): 0,89 (0,78; 1,01)	0,158 0,080	-	-
Schwerwiegende	MENSA (RR):	0,094		

Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
unerwünschte Ereignisse	0,60 (0,32; 1,10) SIRIUS (RR): 0,08 (0,01; 0,60)	 0,001	 Erheblich	 Hinweis
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	MENSA (RR): 0,24 (0,03; 2,12) SIRIUS (RR): 0,97 (0,14; 6,68)	0,161 0,975	-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse[2]				
Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle	MENSA (RR): 1,34 (0,61; 2,94) SIRIUS (RR): 1,70 (0,52; 5,53)	0,464 0,372	-	-
Infektionen	MENSA (RR): 0,85 (0,71; 1,02) SIRIUS (RR): 0,89 (0,65; 1,22)	0,077 0,477	-	-
Neoplasien	MENSA (RR): 0,38 (0,08; 1,95) SIRIUS (RR): NBB	0,228 0,075	-	-
Herzerkrankungen	MENSA (RR): 0,96 (0,24; 3,77) SIRIUS (RR): 0,65 (0,11; 3,75)	0,949 0,624	-	-

NE=nicht erhoben, NBB=nicht berechenbar, RR=Relatives Risiko, MD=Mittelwertdifferenz, MENSA=MEA115588 (MENSA), SIRIUS=MEA115575 (SIRIUS)

[1] jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT (siehe Kapitel 1.4 bzw. 3.1)

[2] weitere Details zu dieser Endpunktkategorie: s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10

Bei folgenden 11 patientenrelevanten Endpunkten wurden statistisch signifikante Unterschiede in mindestens einer Studie beobachtet. In allen Fällen lag ein Unterschied zugunsten von Mepolizumab vor:

- Asthma Exazerbationen
    - Asthma Exazerbationen (Jahresrate), klinisch signifikante Exazerbationen
    - Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
    - Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), klinisch signifikante Exazerbationen
    - Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
- OCS-Reduktion
    - Prozentuale OCS-Reduktion
    - OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 5 mg/Tag
    - OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 50-100%
- Asthma Symptom Score
- SGRQ
- ACQ-5
- Schwere Unerwünschte Ereignisse

Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sind in der obigen Tabelle dargestellt.

Aus der Gesamtschau dieser Ergebnisse resultiert ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

IgE-Teilpopulation

Tabelle 4-2: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - IgE-Teilpopulation

Endpunkt	**Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
Mortalität				
Tödliches UE	NBB	NBB	-	
Tödliches UE[2]	0,99[2] (0,01; 88,90)	0,997[2]	-	
Morbidität				
AsthmaExazerbationen (AEx)				
AEx (Jahresrate) - klinisch signifikante Exazerbationen	0,537 (0,304; 0,948)	0,032	Gering	Anhaltspunkt
AEx (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern	NBB	NBB	-	
	0,659[2] (0,153; 2,839)	0,576[2]	-	
Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	0,90 (0,72; 1,13)	0,360	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,44 (0,12; 1,66)	0,227	-	
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,07 (0,0; 1,83)	0,112	-	
	-7,0[3] (-13,6; -0,4)	0,038[3]	Gering	Anhaltspunkt

NE=nicht erhoben
1: Relatives Risiko (falls nichts anderes angegeben)
2: Ergebnis aus der Sensitivitätsanalyse.
3: Absolute Risikoreduktion

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patienten in der Gesamtpopulation ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für Patienten in der IgE-Teilpopulation ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikationen durch die untersuchten Subgruppen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Fragestellungen:

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Mepolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Kapitel 3.1 dargelegt. Der medizinische Nutzen von Mepolizumab wurde in randomisiert kontrollierten Studien geprüft und durch die europäische Zulassungsbehörde (EMA) bestätigt ([3]European Commission (EU) 2015).

Es soll dabei die gesamte derzeit verfügbare und publizierte Evidenz erfasst werden, die klinische Effekte von Mepolizumab entsprechend der Zulassung bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma dokumentiert.

Die Zusatznutzenbewertung wurde für zwei aus der zit. abgeleiteten Populationen getrennt bewertet:

- Gesamtpopulation: alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma (Fragestellung 1)

- IgE-Teilpopulation: alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die

Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen. (Fragestellung 2)

Die IgE-Teilpopulation ist in der Gesamtpopulation enthalten.

Für beide Populationen wird der Zusatznutzen separat betrachtet.

Die Nutzenbewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen vorgenommen.

Zusätzlich wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation auf Behandlungszeiträume von mindestens 52 Wochen untersucht (Fragestellung 3).

In den folgenden Kapiteln 4.2.2 bis 4.2.5 wird dazu getrennt auf die 3 Fragestellungen eingegangen, unter Verwendung folgender Bezeichnungen:

- **Fragestellung 1 – direkt vergleichende Studien**
- **Fragestellung 2 – indirekter Vergleich**
- **Fragestellung 3 – weitere Untersuchungen**

Patientenpopulation (entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet):
Die in Europa zugelassene Patientenpopulation ist wie folgt definiert:

„Nucala® ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).“ ([4]GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

Intervention:
Nucala® (Mepolizumab 100 mg s.c.) alle 4 Wochen

Vergleichstherapie:
Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für das Anwendungsgebiet festgelegt und in der letzten Konkretisierung vom 12.11.2015 bestätigt ([5]Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015; [6]Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015; [7]Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015):

Patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.

Eine ausführliche Diskussion zur ZVT und deren Umsetzung findet im Kapitel 3.1 statt.

Endpunkte:

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind aus Sicht von GSK als patientenrelevant zu betrachten:

Endpunkt	**Im Rahmen dieses Dossiers dargestellt**
Mortalität	
• Tödliche unerwünschte Ereignisse	ja
Morbidität	
• Asthma Exazerbationen	ja
• OCS-Reduktion	ja
• Notfallmedikation	ja
• Asthma Symptom Score	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• SGRQ	ja
• ACQ-5	Ja
• MOS-Schlafskala	Ja
• BDI-II	Ja
Nebenwirkungen	
• Unerwünschte Ereignisse	Ja
• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Ja
• Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Ja
• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Ja

Studientypen:

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) laut Glossar G-BA ([8]Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Direkt vergleichende Studien

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

Einschlusskriterien	
E1	**Patientenpopulation:** Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels NUCALA®. Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E2	**Intervention:** Nucala® (Mepolizumab 100 mg s.c.) Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.
E3	**Vergleichstherapie:** Patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium, oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie. Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung ist die vom G-BA bestimmte Zweckmäßige Vergleichstherapie ([7]Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Falls neben der in Einschlusskriterium E3 definierter Vergleichstherapie abweichende Therapien, die nicht im Einschlusskriterium E3 enthalten sind, verabreicht wurden, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E4	**Endpunkte:** Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen

	• Mortalität • Morbidität • Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	**Studientyp:** Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet‘ (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).
E6	**Studiendauer:** Behandlungsdauer von mehr als 12 Wochen Begründung: Effekte auf patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel die gesundheitsbezogene Lebensqualität, lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mehr als 12 Wochen verlässlich dokumentieren. ([9]Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007)
E7	Vollpublikation oder Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Ausschlusskriterien	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Duplikat
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E7 nicht erfüllten.	

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien – Indirekter Vergleich

Einschlusskriterien	
E1	**Patientenpopulation:** Für den Indirekten Vergleich sollen Studien eingeschlossen werden, die Patienten enthalten, die sowohl der Patientenpopulation 1 als auch in der Patientenpopulation 2 zugeordnet werden können und somit sowohl mit NUCALA® als auch mit Xolair® behandelt werden könnten. Patientenpopulation 1 Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma. Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Patientenpopulation 1 entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels NUCALA®. Patientenpopulation 2 Erwachsene Patienten mit schwerem persistierendem allergischen Asthma, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjähriges auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV_1 % Sollwert <80%) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem LABA mehrfach dokumentierte, schwere Asthma Exazerbationen hatten. Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Patientenpopulation 2 entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels Xolair®. Für Sensitivitätsanalysen werden auch Studien mit Patienten eingeschlossen, für die das Kriterium für die Anzahl der Asthma Exazerbationen auf mindestens eine Asthma Exazerbation in den letzten 12 Monaten gelockert wurde. Falls in der Studienpopulation teilweise Patienten enthalten sind, für die die Kriterien der Patientenpopulation 1 oder/und der Patientenpopulation 2 nicht vollständig erfüllt sind, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E2	**Intervention:** Nucala® (Mepolizumab 100 mg s.c.) oder Xolair® (Omalizumab) Begründung: Die erste im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht. Der zweite im Einschlusskriterium E2 definierte Wirkstoff Omalizumab ist die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ([7]Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

E3	**Brückenkomparator:** Placebo + Patientenindividuelle Therapieeskalation (Standard of Care) Begründung: Bei der Suche nach relevanten RCTs, wurde keine Studie ausschließlich aufgrund des Einschlusskriteriums E3 (Vergleichstherapie) ausgeschlossen. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass alle für den ITC relevanten Studien mit Mepolizumab als Vergleichstherapie „Placebo + Patientenindividuelle Therapieeskalation (Standard of Care)“ aufweisen.
E4	**Endpunkte:** Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	**Studientyp:** Indirekter Vergleich auf Basis von doppelblinden RCTs Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet‘ (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO). Darüber hinaus wurde auf indirekte Vergleiche auf Basis von doppelblinden RCTs eingeschränkt, um Ergebnisse mit einer maximalen Evidenzsicherheit zu erhalten und eine hohe Vergleichbarkeit der eingeschlossen Studien zu gewährleisten.
E6	**Studiendauer:** Behandlungsdauer von mehr als 12 Wochen Begründung: Effekte auf patientenrelevante Endpunkte, wie zum Beispiel die gesundheitsbezogene Lebensqualität, lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mehr als 12 Wochen verlässlich dokumentieren ([9]Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007).
E7	Vollpublikation oder Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Ausschlusskriterien	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Duplikat
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E7 nicht erfüllten.	

Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien – Weitere Untersuchungen

Einschlusskriterien	
E1	**Patientenpopulation:** Erwachsene Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma. Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels NUCALA®. Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E2	**Intervention:** Mepolizumab (100 mg s.c. oder 75 mg i.v.) Begründung: Die Wirksamkeit von Mepolizumab s.c. und i.v. wurde in mehreren Studien bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale gezeigt. Unabhängig von der zugelassenen Verabreichungsform sollen hier alle dokumentierten Effekte auf Patienten mit Asthma bronchiale erfasst werden.
E3	**Vergleichstherapie:** Es wurde keine bestimmte Vergleichstherapie festgelegt. Begründung: Die Wirksamkeit von Mepolizumab s.c. oder i.v. wurde in mehreren Studien bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale gezeigt Unabhängig von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sollen hier alle dokumentierten Effekte auf Patienten mit Asthma bronchiale erfasst werden.
E4	**Endpunkte:** Erhebung von Asthma Exazerbationen Begründung: Exazerbationen sind ein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt bei der Beurteilung von schwerem Asthma bronchiale.
E5	**Studientyp:** Es wurde kein bestimmter Studientyp festgelegt. Begründung: Unabhängig von dem Studientyp sollen hier alle dokumentierten Effekte auf Patienten mit Asthma bronchiale erfasst werden.
E6	**Studiendauer:** Behandlungsdauer von mindestens 52 Wochen Begründung: Um Langzeit-Effekte auf Asthma Exazerbationen zu dokumentieren
E7	Vollpublikation oder Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht verfügbar Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Ausschlusskriterien	
A1	Unvollständige Studieninformation (keine Vollpublikation, kein Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Duplikat
Außer aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien konnten Studien ausgeschlossen werden, die die Einschlusskriterien E1-E7 nicht erfüllten.	

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 4.3.1.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Direkt vergleichende Studien

Für die Substanz Mepolizumab (einschließlich Synonyme) wurde am 11.05.2015 eine Literaturrecherche für den Zeitraum bis zum 11.05.2015 durchgeführt. Am 02.11.2015 erfolgte eine Aktualisierung der Literaturrecherche für den Zeitraum vom 11.05.2015 bis 02.11.2015. Beide Literaturrecherchen ergänzen sich gegenseitig.

Die Literaturrecherche wurde beim Host DIMDI (Classic Search) in folgenden Datenbanken durchgeführt: Cochrane Central Register of Controlled Trials (gesamte Datenbank), Medline (Zeitsegment ME60), sowie Embase (Zeitsegment EM74/Embase Alert). Die Suche nutze sowohl Schlagworte als auch Freitextbegriffe und erstreckte sich über alle suchbaren Felder.

Die Suche nach der Indikation „Asthma/pulmonale Eosinophilie“ wurde sowohl mit verschiedenen datenbankspezifischen Schlagworten abgedeckt, als auch mit einer Freitextsuche in allen suchbaren Feldern.

Die Ergebnismengen der beiden Blöcke von Suchschritten wurden anschließend miteinander verknüpft. In der Datenbank Medline erfolgte noch ein Ausschluss reiner Tierstudien. Es wurden keine Filter für bestimmte Studientypen eingesetzt. In allen drei Datenbanken wurden Duplikate mithilfe der vom Host DIMDI zur Verfügung gestellten Funktion zur Duplikateliminierung entfernt.

Diese Suchstrategie wurde für beide Fragestellungen verwendet: sowohl für die Analyse von RCTs mit Mepolizumab als auch für den Abschnitt „Weitere Auswertungen“. Die Auswahl relevanter Zitate erfolgte jeweils manuell aus der gefundenen Treffermenge (siehe Abschnitte 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1).

Eine Aktualisierung der Recherche erfolgte am 02.11.2015. Bei der Aktualisierung wurde in den Datenbanken Medline und Embase/Embase Alert die Suche jeweils mithilfe des Release Date auf diesen Zeitraum eingeschränkt. Da die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials nicht kontinuierlich aktualisiert wird, war diese Einschränkung dort nicht möglich; die Recherche erfolgte in der gesamten Datenbank, neue Zitate wurden mithilfe der Dokumentnummer manuell identifiziert. Die Anzahl der manuell identifizierten neuen Zitate ist in Anhang 4-A angegeben; nur diese Anzahl ging in die Flussdiagramme in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.3.1 ein.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A1 dargestellt, jeweils für den Zeitraum bis 11.05.2015 und vom 11.05.2015 bis 02.11.2015.

Im Verzeichnis Anhang 4-A1 sind folgende RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abzulegen:

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1_05-2015
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 11.05.2015 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1_11-2015
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 02.11.2015 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1_11-2015_neu
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die im Vergleich zur Suche am 11.05.2015 in der Datenbank Cochrane neu dazugekommen sind.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A1_05-2015
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 11.05.2015 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A1_11-2015
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Aktualisierung am 02.11.2015 in der Datenbank Medline neu dazugekommen sind.)
- M4A_Embase 1_Anhang_4-A1_05-2015
  (In dieser RIS-Datei sind der erste Teil (von zwei) aller Zitate enthalten, die bei der Suche am 11.05.2015 in der Datenbank Embase identifiziert wurden. Eine Trennung in zwei Teile erfolgte wegen der Dateigröße.)
- M4A_Embase 2_Anhang_4-A1_05-2015
  (In dieser RIS-Datei sind der zweite Teil (von zwei) aller Zitate enthalten, die bei der Suche am 11.05.2015 in der Datenbank Embase identifiziert wurden. Eine Trennung in zwei Teile erfolgte wegen der Dateigröße.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A1_11-2015
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Aktualisierung am 02.11.2015 in der Datenbank Embase neu dazugekommen sind.)

Indirekter Vergleich

Für die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde eine gemeinsame bibliografische Literaturrecherche für den zu bewertenden Wirkstoff Mepolizumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Omalizumab durchgeführt. Die Recherche erfolgte am 06.11.2015 in den Datenbanken Embase® und MEDLINE® sowie im Central Register of Controlled Trials der Cochrane-Library. Für die Datenbanken Embase, MEDLINE und MEDLINE In-Process wurde die Suchoberfläche ProQuest® verwendet. Der Zugang zu dem Central Register of Controlled Trials der Cochrane-Library erfolgte über die Suchoberfläche der Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search?searchRow.searchOptions.searchProducts=clinicalTrialsDoi). Die Literatursuche wurde nicht hinsichtlich des Zeitraums und der Sprache eingeschränkt. Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A2 dargestellt.

Weitere Untersuchungen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde wie oben unter „Direkt vergleichende Studien“ beschrieben, durchgeführt.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A4 dargestellt, jeweils für den Zeitraum bis 11.05.2015 und vom 12.05.2015 bis 02.11.2015.

Im Verzeichnis Anhang 4-A4 sind folgende RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abzulegen:

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A4_05-2015
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 11.05.2015 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Cochrane_Anhang_4-A4_11-2015
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 02.11.2015 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Cochrane_Anhang_4-A4_11-2015_neu
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die im Vergleich zur Suche am 11.05.2015 in der Datenbank Cochrane neu dazugekommen sind.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A4_05-2015
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 11.05.2015 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A4_11-2015
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Aktualisierung am 02.11.2015 in der Datenbank Medline neu dazugekommen sind.)

- M4A_Embase 1_Anhang_4-A4_05-2015
  (In dieser RIS-Datei sind der erste Teil (von zwei) aller Zitate enthalten, die bei der Suche am 11.05.2015 in der Datenbank Embase identifiziert wurden. Eine Trennung in zwei Teile erfolgte wegen der Dateigröße.)
- M4A_Embase 2_Anhang_4-A4_05-2015
  (In dieser RIS-Datei sind der zweite Teil (von zwei) alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 11.05.2015 in der Datenbank Embase identifiziert wurden. Eine Trennung in zwei Teile erfolgte wegen der Dateigröße.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A4_11-2015
  (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Aktualisierung am 02.11.2015 in der Datenbank Embase neu dazugekommen sind.)

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Direkt vergleichende Studien

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Mepolizumab in folgenden Studienregistern durchgeführt

- clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund)
- GSK Studienregister (http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/)

Es wurde jeweils nach „Mepolizumab“ und Synonymen gesucht. Es erfolgte keine weitere Einschränkung.

Da in dem GSK-eigenen Studienregister die Suchmöglichkeiten eingeschränkt sind, musste hier die Recherche in mehrere Suchschritte unterteilt werden. Die Treffer der verschiedenen Suchschritte überschneiden sich hier teilweise. Deshalb wird am Ende der Suche für dieses Studienregister die Anzahl der gefundenen Unikate angegeben.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B1 dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 02.11.2015.

Indirekter Vergleich

Für die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde am 24.11.2015 eine Studienregistersuche analog zu der o.g. Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Mepolizumab und der ZVT Omalizumab durchgeführt. Es wurde jeweils nach den Wirkstoffen und ihren Synonymen gesucht. Die Studienregistersuchen wurden separat in jedem Register durchgeführt und sind im Anhang 4-B2 dokumentiert.

Für jede Suchstrategie wurde eine separate RIS-Datei im Verzeichnis Anhang 4-A2 abzulegen.

Weitere Untersuchungen

Die Studienregistersuche wurde wie oben unter „Direkt vergleichende Studien“ beschrieben, durchgeführt.

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 02.11.2015.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Direkt vergleichende Studien

Die über die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurde anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen.

Indirekter Vergleich

Die Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen wurde wie oben beschrieben durchgeführt.

Weitere Untersuchungen

Die Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen wurde wie oben beschrieben durchgeführt.

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.

Direkt vergleichende Studien

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

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

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

Indirekter Vergleich

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde wie oben beschrieben durchgeführt.

Weitere Untersuchungen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde wie oben beschrieben durchgeführt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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.

Direkt vergleichende Studien

Die Darstellung der randomisierten kontrollierten Studie erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Alle Items von 2b bis 14b werden, zusammen mit einem Flow-Chart, komplett im Anhang 4-E dargestellt.

Indirekter Vergleich

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien wurden wie oben beschrieben durchgeführt.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Methodik der Studien wird vorwiegend basierend auf der Primärpublikation beschrieben.

Weitere Untersuchungen

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien wurden wie oben beschrieben durchgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2 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.

4.2.5.2.1 Relevante Patientenpopulation

Direkt vergleichende Studien

Für diese Nutzenbewertung werden die durch die Recherche identifizierten Studien herangezogen. Dabei handelt es sich primär um die beiden pivotalen Zulassungsstudien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) – diese beiden Studien stellen die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab 100 mg s.c. im Vergleich zur ZVT dar.

Bei der Studie MEA115588 (MENSA) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit 32-wöchiger Behandlungszeit. Bei der Studie MEA115575 (SIRIUS) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit 24-wöchiger Behandlungszeit.

In der Studie MEA115588 (MENSA) wurden die Patienten zu einer der drei folgenden Behandlungsarme randomisiert: Mepolizumab 100 mg s.c., Placebo, Mepolizumab 75 mg i.v.. Da es sich bei der 100 mg s.c. – Applikation um die zugelassene Applikation handelt, werden von der Studie MEA115588 (MENSA) im Rahmen dieses Dossiers nur die beiden relevanten Behandlungsarme (Mepolizumab 100 mg s.c., Placebo) dargestellt. Bei der Studie

MEA115575 (SIRIUS) erfolgte die Randomisierung zu einem von zwei Behandlungsarmen (Mepolizumab 100 mg s.c., Placebo).

In der Studie MEA115588 (MENSA) erfolgte die Auswertung für die sogenannte „Modified Intent-to-Treat“ (mITT) Population. Diese Population wurde definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich verabreichten Studienmedikation ausgewertet wurden.

In der Studie MEA115575 (SIRIUS) erfolgte die Studienauswertung für die „Intent-to-Treat“ (ITT) Population. Die ITT-Population wurde definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich verabreichten Studienmedikation ausgewertet wurden.

Beide Populationen (mITT für MEA115588 (MENSA), ITT für MEA115575 (SIRIUS)) sind nach den gleichen Kriterien definiert worden; die Populationen unterscheiden sich somit lediglich in der Bezeichnungsweise.

Zur Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens wird für beide pivotalen Zulassungsstudien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) jeweils eine Subpopulation herangezogen, die die vorgegebenen Kriterien hinsichtlich der ZVT erfüllt. Dazu werden zunächst nur die Patienten berücksichtigt, die eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigstwirksamen Dosis oder mit Tiotropium erhalten haben. Patienten, die z.B. nur ICS oder nur LABA erhalten haben, werden somit ausgeschlossen. Desweiteren werden jugendliche Patienten (Alter <18), die nicht durch die EMA-Zulassung abgedeckt werden, ausgeschlossen. Schließlich werden noch Patienten ausgeschlossen, die – in Verletzung des Studienprotokolls - weniger als 2 Exazerbationen im Vorjahr aufwiesen oder die Einschlusskriterien für den Eosinophilenspiegel im Blut (≥150 Zellen/mcl bei Screening oder ≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Screening) nicht erfüllten. Die entsprechende, für diese Nutzenbewertung herangezogene Population wird innerhalb des Dossiers als „ITT-ZVT-Population“ bezeichnet. Eine detaillierte Darstellung der Fallzahlen für die ITT/mITT-Population und die ITT-ZVT-Population erfolgt im Abschnitt 4.3.1.2.

Indirekter Vergleich

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Mepolizumab 100 mg s.c. umfasst auch Omalizumab, das bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie, Bestandteil einer patientenindividuellen Therapieeskalation sein kann.

Da kein RCT existiert, in dem Mepolizumab direkt mit Omalizumab verglichen wird, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen den beiden monoklonalen Antikörpern durchgeführt (s. dazu auch die Abschnitte 4.2.5.6 und 4.3.2.1).

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden eine geeignete Mepolizumab-Studie und drei Omalizumab-Studien identifiziert. Allerding konnte lediglich für die eingeschlossene Mepolizumab Studie MEA115588 (MENSA) eine IgE-Teilpopulation von Patienten, die die Kriterien sowohl für Mepolizumab als auch für Omalizumab erfüllen, ausgewertet werden. Für die drei ausgewählten Omalizumab-Studien lagen lediglich die publizierten Daten vor; die in den Publikationen dargestellte Patientenpopulation erfüllt jedoch lediglich die Kriterien für eine Behandlung mit Omalizumab und weder die im Therapiehinweis zu Omalizumab ([10]Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010) beschriebenen Zusatzkriterien noch die zusätzlichen Kriterien für eine Behandlung mit Mepolizumab. Insgesamt wurde somit die maximal verfügbare Evidenz für den indirekten Vergleich berücksichtigt.

Weitere Untersuchungen

Die beiden Studien MEA115661 und MEA112997 (DREAM) werden als weitere Untersuchungen ergänzend herangezogen, um auf die Exazerbations-Langzeiteffekte einzugehen. Bei der Studie MEA115661 handelt es sich um die unverblindete Verlängerung der beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS). Dabei wurde allen Patienten beider Studien die Möglichkeit einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab 100 mg s.c. gegeben. Diese Behandlung erfolgte im Anschluss an die randomisiert zugewiesene und doppelblinde Behandlung innerhalb der randomisierten Studien.

Bei der Studie MEA112997 (DREAM) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit 52-wöchiger Behandlungszeit. Dabei wurden die Patienten zu einer der folgenden Behandlungsarme randomisiert: Mepolizumab 75 mg i.v., Mepolizumab 250 mg i.v., Mepolizumab 750 mg i.v., Placebo i.v..

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Direkt vergleichende Studien

Für alle in der Nutzenbewertung dargestellten Studien wurden – sofern verfügbar - folgende Baseline-Patientencharakteristika dargestellt.

- Alter
- Geschlecht
- BMI
- Region: EU; Rest der Welt
- Lungenfunktion (FEV_1): Pre-Bronchodilatator; FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator); FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) ≤60%; FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) >60%
- Begleittherapie Theophyllin und Tiotropium
- ACQ-5 zu Baseline

- Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening
- Dauer der Asthma Erkrankung
- Eosinophilenspiegel im Blut: ≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Screening; ≥150 Zellen/mcl bei Screening; <300 Zellen/mcl bei Baseline; ≥300 Zellen/mcl bei Baseline
- OCS Gebrauch zu Baseline

Indirekter Vergleich

Die Baseline-Patientencharakteristika wurden – sofern verfügbar - wie oben beschrieben dargestellt.

Weitere Untersuchungen

Die Baseline-Patientencharakteristika wurden – sofern verfügbar - wie oben beschrieben dargestellt.

4.2.5.2.3 Endpunkte

4.2.5.2.3.1 Direkt vergleichende Studien

Für die Nutzenbewertung wurden – sofern verfügbar - die Ergebnisse folgender Endpunkte für die beiden pivotalen Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) dargestellt:

Tabelle 4-6: Im Dossier für die Nutzenbewertung dargestellte Endpunkte der beiden pivotalen Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS)

Endpunkt	Details
Mortalität	
• Tödliche unerwünschte Ereignisse	• Häufigkeiten
Morbidität	
• Asthma Exazerbationen	• Häufigkeiten (Jährlich Rate und Zeit bis zur ersten Exazerbation)
• OCS-Reduktion	• Prozentuale OCS-Reduktion im Vergleich zu Baseline und Responderrate
• Notfallmedikation	• Inhalationen pro Studientag; Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen
• Asthma Symptom Score	• Veränderung zu Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
• SGRQ	• Responderrate

Endpunkt	Details
• ACQ-5 • MOS-Schlafskala • BDI-II	• Responderrate • Responderrate • Veränderung zu Baseline
Nebenwirkungen • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	• Häufigkeiten • Häufigkeiten • Häufigkeiten • Häufigkeiten

Mortalität

Durch die moderne Asthmatherapie und hier vor allem durch die Einführung inhalativer Steroide ist durch die Verhinderung fataler Asthma Exazerbationen die Mortalität gesenkt worden ([1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015), dennoch bleibt Mortalität per se ein Endpunkt von höchster Patientenrelevanz. Die jährlichen Zahlen belaufen sich weltweit auf ca. 346.000 Todesfälle ([11]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

In den beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) gab es unterschiedliche Beobachtungszeiträume von 32 bzw. 24 Wochen.

Darüber hinaus unterscheiden sich die Beobachtungszeiträume zwischen den Patienten aus MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS), die an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnehmen, und den Patienten, die nicht an der Extension Studie teilnehmen.

Morbidität

Asthma Exazerbationen

Gemäß NVL/GINA ist eine Exazerbation definiert als „Episode mit Zunahme von Atemnot, Husten, pfeifenden Atemgeräuschen und/oder Brustenge, die mit einem Abfall von PEF oder FEV_1 einhergeht“ ([1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015; [12]Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013). Speziell für Substanzen, die in den asthmatischen Entzündungsprozess eingreifen, sollten Exazerbationen der Endpunkt der Wahl sein, da diese sowohl einen klinischen als auch patientenrelevanten

Endpunkt einer Dauerbehandlung darstellen. Die Senkung der Prävalenz ist ein wichtiger Bestandteil für das Erreichen der Asthmakontrolle bzw. des zukünftigen Risikos für eine Verschlechterung der Erkrankung. Risikofaktoren für zukünftige Exazerbationen sind dabei unzureichende Symptomkontrolle, schlechte Inhalationstechnik, hoher Gebrauch an Bedarfsmedikation, Bluteosinophile, eine Obstruktion und Exazerbationen im Vorjahr selbst ([1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015; [13]European Medicines Agency (EMA) 2013).

Exazerbationen werden an Hand des Schweregrades (schwer, moderat, leicht) unterschieden, da der Schweregrad Einfluss auf das Risiko für zukünftige Exazerbationen hat. Laut GINA gilt daher mindestens eine schwere Exazerbationen als Risikofaktor für zukünftige Exazerbationen ([1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015).

Schwere Exazerbationen werden dabei im Allgemeinen definiert als Exazerbationen, die eine Behandlung oder eine Erhöhung der Dosis der Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage notwendig macht, oder die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert.

Moderate Exazerbationen werden beschrieben als Verschlechterungen des Asthmas wie Abfall der Symptomkontrolle und der Lungenfunktion und einem Mehrbedarf an Bedarfsmedikation für zwei und mehr Tage, die einen Einsatz von systemischen Kortikosteroiden oder eine Hospitalisierung noch nicht nötig machen.

Milde Exazerbationen stellen die normalen Schwankungen der Asthmakontrolle dar und sollten daher nicht zur Beurteilung herangezogen werden.

Für die Beurteilung selbst wird der Prozentsatz der Patienten mit Exazerbationen, Exazerbationsraten berechnet auf ein Jahr oder die Zeit bis zu einer Exazerbation als sinnvoll und klinisch relevant angesehen.

Da Exazerbationen nicht immer vorhersehbar sind – einige Faktoren gelten jedoch als Risikofaktoren wie oben beschrieben - sollte die Studiendauer ausreichend lang sein, um diese Ereignisse bestmöglich zu erfassen. Der Schweregrad der Asthmaerkrankung sollte dabei beachtet werden, da dieser Einfluss auf die Raten an Exazerbationen hat. Bei milderem Asthma können die Ereignissraten unzureichend sein, so dass andere Parameter der Asthmakontrolle herangezogen werden sollten ([13]European Medicines Agency (EMA) 2013).

Exazerbationen können zwar unabhängig vom Schweregrad auftreten, die Häufigkeit steigt jedoch mit dem Schweregrad der Erkrankung. Besonders bei schwerem Asthma treten diese auf Grund der oben beschrieben Risikofaktoren für zukünftige Exazerbationen gehäuft auf ([1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015). Um jahreszeitliche Einflüsse (z.B. Allergene, Erkältungen) zu erfassen, sollten

Exazerbationsdaten über alle vier Jahreszeiten hinweg erfasst werden ([13]European Medicines Agency (EMA) 2013).

In den pivotalen Studien zu Mepolizumab wurde für Exazerbationen sowohl als Einschlusskriterium als auch als erhobener Endpunkt in den Studien der Terminus „klinisch signifikante Exazerbation“ verwendet. Darunter werden Exazerbationen subsummiert, die eine Behandlung oder eine Erhöhung der Dosis der Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage notwendig machen, oder die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; [15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014).

Klinisch signifikante Exazerbationen wurden durch den Prüfarzt im eCRF dokumentiert und mit Hilfe des eDiary verifiziert, um zu bestätigen, dass eine Exazerbation mit folgenden Parametern assoziiert war:

- Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts
- Erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation
- Vermehrtes nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen für die Notfallmedikation benötigt wird

Falls eine klinisch signifikante Exazerbation nicht mit mindestens einem der aufgeführten Parameter in Verbindung gebracht werden konnte, wurde diese nicht als eine im Studienprotokoll definierte Exazerbation bezeichnet, sondern als vom Prüfarzt definierte Exazerbation.

Asthma Exazerbationen wurden als Jahresrate und als Zeit bis zur ersten Exazerbation mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt:

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

- **Asthma Exazerbationen (Jahresrate)**

Für diesen Endpunkt wurden innerhalb der Studien und zwischen den Studien keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet.

- **Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)**

In den beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) gab es unterschiedliche Beobachtungszeiträume von 32 bzw. 24 Wochen.

OCS-Reduktion

Systemisch wirksame Steroide, die oftmals oral verabreicht werden, stellen laut nationaler und internationaler Empfehlungen und gängiger klinischer Praxis eine Behandlungsmöglichkeit dar, eine ausgeschöpfte inhalative Asthmatherapie zu ergänzen, sofern das Asthma symptomatisch verbleibt bzw. Exazerbationen auftreten. Die Gabe systemischer Kortikosteroide ist jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen insbesondere bei der dauerhaften aber auch der intermittierenden Medikation assoziiert. Hierzu gehören unter anderem die Entwicklung eines Diabetes Mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Hautveränderungen sowie Stimmungsschwankungen, Schlafprobleme, Glaukome und Bluthochdruck. Deshalb wird im klinischen Management von Patienten mit schwerem Asthma die Reduktion der Dosis systemischer Kortikosteroide auf die niedrigst mögliche Menge bzw. das vollständige Absetzen wann immer möglich ausdrücklich gefordert ([1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015; [12]Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013) Eine Reduktion der Dosis eines Medikaments, welches dauerhaft angewendet werden muss, ist daher ein valider patientenrelevanter Endpunkt für klinische Studien ([13]European Medicines Agency (EMA) 2013).

Für die Reduktion oraler Kortikosteroide wurden in der MEA115575 (SIRIUS) folgende zwei Operationalisierungen dargestellt:

- **Prozentuale OCS-Reduktion in Woche 20-24 im Vergleich zu Baseline**
- Die **prozentuale OCS-Reduktion wurde in einer Responderanalyse** ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einer täglichen OCS – Dosis ≤5 mg oder Äquivalenz, einer OCS–Reduktion von ≥50% oder einer 100%igen OCS-Reduktion in Woche 20-24 im Vergleich zu Baseline definiert.

Da in der Regel von einer Prednison-Dosis bzw. Prednison-Äquivalenzdosis gesprochen wird, stellt folgende Abbildung die Äquivalenzdosen für OCS dar:

Cortisontherapie, Umrechnungstabelle

Relative Wirkungsstärken von Nebenierenrindenhormonen (nach W. Forth, D. Henschler, W. Rummel: Pharmakologie und Toxikologie)

Substanz (Handelsname)	rel.Gluco. Wirkung	rel. Mineral. Wirkung	Cushing-Schwellendosis (mg/d)
Cortisol (***Hydrocortison Hoechst***)	1	1	30 mg
Cortison (***Cortison CIBA***)	0.8	0.8	40 mg
Prednison (***Decortin, Ultracorten***)	4	0.6	7.5 mg
Prednisolon (***Decortin-H; Deltacortril, Hostacortin, Ultracorten-H***)	4	0	7.5 mg
Methyl-Predniosolon (***Urbason***)	5	0	6 mg
Triamcinolon (***Volon***)	5	0	6 mg
Dexamethason (***Fortecortin***)	30	0	1.5 mg
Betamethason (***Celestan***)	30	0	1 mg
Fluocortolon (***Ultralan***)	5	0	7.5 mg

Abbildung 4-7: Äquivalenzdosen für OCS ([16]Klinikmanual Chirurgie 2012)

Notfallmedikation (bzw. Bedarfsmedikation)

Die Gabe von kurz und rasch wirksamen, bronchienerweiternden inhalativen Medikamenten (Notfallmedikation) ist ein wesentlicher Bestandteil der Asthmatherapie bei allen Schweregraden der Erkrankung. Die Notwendigkeit des Einsatzes von Notfallmedikation gilt als Maß für die Verschlechterung der Asthmasymptome. Die Notfallmedikation wird dabei nach Unterweisung des behandelnden Arztes vom Patienten selbstständig eingenommen, sobald dieser Luftnot verspürt, und ist somit ein Maß für die vom Patienten wahrgenommene Krankheitsschwere und Symptomatik.

Der Bedarf an Notfallmedikation ist daher Bestandteil der Ermittlung der Asthmakontrolle. Zudem findet sich die tägliche Symptomatik als auch nächtliches Erwachen auf Grund von Asthma im Fragenkatalog zur Ermittlung der Asthmakontrolle ([13]European Medicines Agency (EMA) 2013). Der Mehrbedarf an Notfallmedikation ist daher ein anerkannter klinischer Endpunkt als Hinweis auf fehlende oder nur teilweise vorhandene Asthmakontrolle - gleichbedeutend mit Häufigkeit und Schwere der Symptome. Dabei sollte sowohl die Frequenz der Anwendungen dokumentiert werden, als auch der jeweilige Zeitpunkt des Auftretens der Symptome (tagsüber bzw. nachts). Besonders nächtliches Erwachen spiegelt die Schwere der Symptomatik wider, wird von Patienten als bedrohliche Situation wahrgenommen und wird daher als direkt patientenrelevant angesehen ([12]Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; [1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015; [13]European Medicines Agency (EMA) 2013). Eine Reduktion von Notfallmedikation wurde bereits vom IQWiG in früheren Verfahren zu Asthma bronchiale als patientenrelevant anerkannt ([17]Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008).

Für Notfallmedikation wurden folgende zwei Operationalisierungen dargestellt:

- **Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)**
- **Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)**

In den beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) gab es unterschiedliche Beobachtungszeiträume von 32 bzw. 24 Wochen.

Asthma Symptom Score

Die von Asthma hervorgerufene Symptomatik ist durch Brustenge oder Husten aber auch schwergradige Atemnot gekennzeichnet, welche sowohl intermittierend als auch persistierend auftreten und mit einer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens einhergehen kann ([12]Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; [9]Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007; [1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015). Das Erreichen einer guten Symptomkontrolle ist daher neben der Minimierung des Risikos für zukünftige Exazerbationen und Nebenwirkungen oberstes langfristiges Ziel in der Behandlung des Asthmas ([1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015). Asthma Symptome sind daher als direkt patientenrelevant einzustufen, dieses wurde in früheren Bewertungen des IQWiG zur Indikation Asthma bestätigt ([9]Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2007). Dabei sollen sowohl die Symptome am Tag als auch in der Nacht am besten mit Hilfe eines elektronischen Tagebuchs (eDiary) aufgezeichnet werden.

Der in den beiden pivotalen Studien verwendete Asthma Symptom Score misst auf einer Skala von 0-5 die Häufigkeit und/oder Ausprägung von Asthma Symptomen innerhalb der letzten 24 Stunden. Je höher der Score, desto größer ist die Beeinträchtigung ([18]Clark et al. 2014). Der Asthma Symptom Score wurde im Rahmen der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien täglich (morgens) vom Patienten in einem eDiary erfasst und basiert auf einem eDiary, dessen psychometrische Eigenschaften eingehend untersucht wurden ([18]Clark et al. 2014). Für den Asthma Symptom Score existiert allerdings kein anerkannter MCID (Minimal Clinical Important Difference) für Patienten mit schwerem Asthma, so dass auf eine Responderanalyse verzichtet werden musste.

In den beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) gab es unterschiedliche Beobachtungszeiträume von 32 bzw. 24 Wochen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ

Eine Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität ist ein wichtiges Ziel der Asthmabehandlung. Um dieses subjektive Gesundheitserleben entsprechend abbilden

zu können, wurde das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt, mit dem Ziel körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Befindens und der Funktionsfähigkeit im Alltag aus Sicht der Patienten zu erfassen. Dies erfolgt in aller Regel durch validierte Fragebögen zur Lebensqualität ([12]Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013; [13]European Medicines Agency (EMA) 2013).

Der St. George Respiratory Questionnaire for Quality of life (SGRQ) wurde zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei obstruktiven Atemwegserkrankungen inkl. Asthma bronchiale entwickelt und ist damit ein klinischer und patientenrelevanter Endpunkt. Er umfasst 50 Fragen und wurde in viele Sprachen übersetzt und international validiert ([19]Jones et al. 1991; [20]Jones et al. 1992).

Die Anwendung des SGRQ zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist international anerkannt, in der deutschen NVL ([12]Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013) als Fragebogen zur Bestimmung der Lebensqualität bei Asthma Patienten explizit aufgeführt und ein häufig verwendeter Endpunkt zu Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in zahlreichen klinischen Studien. Die Anwendung des SGRQ in diesem Studienprogramm erhöht die Vergleichbarkeit mit Ergebnissen aus anderen Studienprogrammen.

Der SGRQ wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ Score von 4 Einheiten (MCID) unter dem Baselinewert oder niedriger definiert ([21]Jones 2002).

In den beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) gab es unterschiedliche Beobachtungszeiträume von 32 bzw. 24 Wochen.

ACQ-5

Verschiedene zusammengesetzte Scores wurden entwickelt und validiert, um die Asthmakontrolle abzubilden. Diese Instrumente bilden dabei die Symptomatik und die Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aus Sicht des Patienten ab.

Der Asthma Control Questionniare (ACQ-5) wurde von Juniper et al. entwickelt und als patientenrelevant validiert ([22]Juniper et al. 2005). Der Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt und erfragt die Häufigkeit und Schwere der Asthmasymptome zu nächtlichem Erwachen durch Asthma Symptome, Aufwachen am Morgen mit Asthma Symptomen, Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten, Atemnot, Keuchen. Die Antwortoptionen werden auf einer Skala von 0-6 angegeben.

Der ACQ-5 wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger definiert ([22]Juniper et al. 2005).

In den beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) gab es unterschiedliche Beobachtungszeiträume von 32 bzw. 24 Wochen.

MOS-Schlafskala

Nächtliches Erwachen auf Grund von Asthmasymptomen ist ein Zeichen für ein Abfallen der Asthmakontrolle ([1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015) und damit ein klinischer und patientenrelevanter Endpunkt.

Die MOS-**S**chlafskala wurde im Rahmen der Medical Outcome Study (MOS) bei Patienten mit chronischen Erkrankungen entwickelt ([23]Hays, Stewart 1992). Sie zielt darauf ab, das Ausmaß von Schlafproblemen zu quantifizieren. Die MOS-Schlafskala besteht aus 12 Items und misst sechs Dimensionen der Schlafqualität: Einschlafen, Durchschlafen, Schlafmenge, Tagesmüdigkeit sowie nächtliche Symptome in Form von Kurzatmigkeit und Schnarchen. Die MOS-Schlafskala wurde für die Allgemeinbevölkerung und den Einsatz in klinischen Studien geprüft ([24]Hays et al. 2005).

Im Jahr 2009 wurde die MOS-Schlafskala dahingehend überarbeitet, dass bei den 10 Items zur Häufigkeit von schlafbeeinflussenden Ereignissen die Antwortkategorie „a good bit of the time“ entfernt wurde. Somit wurde die Anzahl der Antwortkategorien von sechs auf fünf im Vergleich zur Originalskala reduziert ([25]QualityMetric Incorporated 2010). Die Validität der überarbeiteten Version der MOS-Schlafskala wurde für die Allgemeinbevölkerung geprüft ([25]QualityMetric Incorporated 2010).

Eine Validierungsstudie des Instrumentes in der Indikation Asthma liegt nicht vor. Da es sich bei schwerem Asthma aber um eine chronische Erkrankung handelt und die deutsche NVL explizit schon ab geringgradig persistierendem Asthma die Beeinträchtigung von Schlaf bzw. bei schwergradig persistierendem Asthma die nächtlichen Symptome als Kennzeichen der Erkrankung darstellt ([12]Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013), handelt es sich dabei aus Sicht von GSK um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Für die Datenerhebung wurde die alte Version des Fragebogens angewendet ([23]Hays, Stewart 1992). Für die Studienauswertung wurde die Skala konvergiert um die überarbeitete Version der MOS-Schlafskale verwenden zu könnten. Die MOS Schlafskala wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem Score von 5 Einheiten über dem Baselinewert oder höhere definiert ([25]QualityMetric Incorporated 2010).

Die MOS Schlafskala wurde nur in der MEA115575 (SIRIUS) erhoben.

BDI-II

Patienten mit schwerem Asthma leiden vermehrt unter depressiven Symptomen ([26]de Carvalho-Pinto et al. 2012). Studien zeigen, dass Patienten mit schwerem Asthma häufiger depressive Symptome als gesunde Menschen und Patienten mit geringerem Asthmaschweregrad aufweisen ([27]Yonas et al. 2013). Diese werden mit der Beck Depression Inventory-II erfasst (BDI-II) ([28]Beck et al. 1996). Der validierte Fragebogen umfasst 21 Items, die rein psychologische Belastungen (Fragen 1-13) und auch eher körperliche Symptome erfassen (Fragen 14-21).

Für den BDI-II liegt keine MCID vor, sodass für diesen Endpunkt keine Responderanalyse durchgeführt wird.

In den beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) gab es unterschiedliche Beobachtungszeiträume von 32 bzw. 24 Wochen.

Nebenwirkungen / Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Zu unterscheiden sind dabei a) unerwünschte Ereignisse an sich während b) die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zusätzlich separat dargestellt werden.

Die folgenden Sicherheitsendpunkte werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
  - Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle
    - Systemische Reaktionen (Hypersensitivität)
    - Lokale Reaktionen an der Einstichstelle
    - Anaphylaxie
  - Infektionen
    - Schwere Infektionen
    - Opportunistische Infektionen
  - Neoplasien
    - Malignome
  - Herzerkrankungen
    - Schwere Herzerkrankungen

- Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse
- Schwere ischämische Ereignisse

Die Zuordnung von unerwünschten Ereignissen zu den verschiedenen Kategorien der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse basierte für Infektionen, schwere Infektionen, Neoplasien, Herzerkrankungen und schwere Herzerkrankungen auf der jeweiligen System Organ Class der MedDRA Kodierung. Die systemischen Reaktionen und die lokalen Reaktionen an der Einstichstelle wurden basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes zugeordnet, während die schweren kardialen, vaskulären und thromboembolischen Ereignisse, die schweren ischämischen Ereignissen, sowie die Malignome basierend auf der Entscheidung eines unabhängigen klinischen Endpunkt Komitees (Safety Review Team/Clinical Endpoint Committee (CEC)) identifiziert wurden. Detaillierte Angaben hierzu finden sich in den Studienberichten der beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; [15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Für die Kategorie der opportunistischen Infektionen wurde eine eigene, im jeweiligen statistischen Analyseplan a-priori definierte, Liste zur Auswahl der MedDRA Preferred Terms verwendet ([29]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; [30]GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Die Anaphylaxien wurden mit Hilfe der durch das „2006 Joint NIAID/FAAN Second Symposium on Anaphylaxis“ bestimmten diagnostischen Kriterien für Anaphylaxien, wie in Kapitel 11.8 der Studienprotokolle ([31]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) und ([32]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) ausgeführt, identifiziert.

In den beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) gab es unterschiedliche Beobachtungszeiträume von 32 bzw. 24 Wochen.

Weitere Details zur Operationalisierung aller oben dargestellten Endpunkte, sind in den Kapiteln 4.3 beschrieben.

Folgende Endpunkte wurden in den beiden pivotalen Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) erhoben, wurden jedoch im Dossier nicht näher dargestellt:

Tabelle 4-7: Im Dossier nicht dargestellte Endpunkte der beiden pivotalen Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS)

Endpunkt	**Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde**
MEA11558 (MENSA)	
Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) an Woche 32 im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Durchschnittliche Veränderung des SGRQ an Woche 32 im Vergleich zu Baseline	Für SGRQ wurden primär die Ergebnisse der Responderanalyse dargestellt.
Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 32 im Vergleich zu Baseline	Für ACQ-5 wurden primär die Ergebnisse der Responderanalyse dargestellt.
Anzahl der Patienten mit einem vom Patienten positiv bewerteten Behandlungseffekt	Dieser Endpunkt ist nicht gegenüber einem als patientenrelevant anerkannten Endpunkt validiert.
Anzahl der Patienten mit einem vom Klinikarzt positiv bewerteten Behandlungseffekt	Dieser Endpunkt ist nicht als patientenrelevant anerkannt, da der Behandlungseffekt nicht direkt vom Patienten selbst beurteilt wird.
Durchschnittliche Veränderung des morgendlichen PEF-Werts im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Post-Bronchodilatator) an Woche 32 im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Durchschnittliche Studientage mit OCS-Gebrauch wegen Exazerbation	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt Asthma Exazerbation adäquat abgedeckt.
Durchschnittliche Anzahl an Prednison o.ä. pro Exazerbation	Prednison wird aufgrund von Exazerbationen verabreicht. Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt Asthma Exazerbation adäquat abgedeckt.
Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund einer Asthma Exazerbation	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt Asthma Exazerbation adäquat abgedeckt.
Durchschnittliche Veränderung des IgE-Spiegels im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Durchschnittliche Veränderung der nasalen Symptome gemessen mit einer visuellen Analogskala (VAS) im Vergleich zu Baseline	Das Ausmaß von Nasenpolypen ist bei Asthma Bronchiale nicht als patientenrelevant validiert.
Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation	Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse werden nicht eingeschlossen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird und sich lediglich aus der Einschätzung des Prüfarztes zur Kausalität der UE ergibt.
Unterbrechung der Medikamenteneinnahme wegen unerwünschten Ereignissen	Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung führen, werden nicht eingeschlossen, da eine direkte Patientenrelevanz

Endpunkt	**Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde**
	dieser Endpunkte nicht erkennbar ist.
Laborchemie und hämatologische Parameter	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Vitalzeichen (Pulsfrequenz und Blutdruck)	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
12-Kanal EKG Parameter	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Durchschnittliche Veränderung des WPAI-GHs im Vergleich zu Baseline	Arbeitsausfälle und berufliche Einschränkung können zwar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, eignen sich jedoch nicht als Maß für gesundheitsbezogene Lebensqualität allgemein. Der WPAI wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.
Durchschnittliche Anzahl an Fehltagen in der Schule oder im Beruf	Arbeitsausfälle und berufliche Einschränkung können zwar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, eignen sich jedoch nicht als Maß für gesundheitsbezogene Lebensqualität allgemein.
Pharmakokinetische Parameter von Mepolizumab	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Veränderung des Eosinophilenspiegel im Blut im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
MEA115575 (SIRIUS)	
Mediane prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis (Behandlungsunterschied zu Baseline in Woche 20-24)	Die OCS-Reduktion wurde bereits durch einen entsprechenden Endpunkt adäquat abgedeckt.
Durchschnittliche Veränderung des SGRQ an Woche 24 im Vergleich zu Baseline	Für SGRQ wurden primär die Ergebnisse der Responderanalyse dargestellt.
Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator, Post-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 24 im Vergleich zu Baseline	Für ACQ-5 wurden primär die Ergebnisse der Responderanalyse dargestellt.
Durchschnittliche Veränderung des morgendlichen PEF-Wertes in Woche 21-24 im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Durchschnittliche Studientage mit OCS-Gebrauch wegen Exazerbation	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt Asthma Exazerbation adäquat abgedeckt.
Durchschnittliche Anzahl an Prednison o.ä. pro Exazerbation	Prednison wird aufgrund von Exazerbationen verabreicht. Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt Asthma Exazerbation adäquat abgedeckt.
Durchschnittliche Veränderung des IgE-Spiegels im	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar

Endpunkt	**Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde**
Vergleich zu Baseline	patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Durchschnittliche Veränderung der nasalen Symptome gemessen mit einer visuellen Analogskala (VAS) im Vergleich zu Baseline	Das Ausmaß von Nasenpolypen ist bei Asthma Bronchiale nicht als patientenrelevant validiert.
Anzahl an Tagen im Krankenhaus wegen Asthma	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen epidemiologisch gebräuchlichen Surrogatparameter
Unerwünschte Ereignisse wegen Studienmedikation	Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse werden nicht eingeschlossen, da die Einstufung als arzneimittelbedingt als nicht ausreichend valide und nicht überprüfbar angesehen wird und sich lediglich aus der Einschätzung des Prüfarztes zur Kausalität der UE ergibt.
Unterbrechung der Medikamenteneinnahme wegen unerwünschten Ereignissen	Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung führen, werden nicht eingeschlossen, da eine direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte nicht erkennbar ist.
OCS-induzierte unerwünschte Ereignisse	Dieser Aspekt wurde bereits durch den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse adäquat abgedeckt.
Laborchemie und hämatologische Parameter	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Vitalzeichen (Pulsfrequenz und Blutdruck)	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Blutglukose und Körpergewicht	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
HbA1c	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
EKG	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Anzahl der Patienten mit einem vom Patienten positiv bewerteten Behandlungseffekt	Dieser Endpunkt ist nicht gegenüber einem als patientenrelevant anerkannten Endpunkt validiert.
Anzahl der Patienten mit einem vom Klinikarzt positiv bewerteten Behandlungseffekt	Dieser Endpunkt ist nicht als patientenrelevant anerkannt, da der Behandlungseffekt nicht direkt vom Patienten selbst beurteilt wird.
Durchschnittlicher WPAI-GH	Arbeitsausfälle und berufliche Einschränkung können zwar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, eignen sich jedoch nicht als Maß für gesundheitsbezogene Lebensqualität allgemein. Der WPAI wird daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.
Fragebogen zur Steroid-Wahrnehmung	Dieser Endpunkt ist nicht als patientenrelevant

Endpunkt	Begründung, warum dieser Endpunkt nicht im Dossier dargestellt wurde
	validiert.
Durchschnittliche Anzahl an Fehltagen in der Schule oder im Beruf	Arbeitsausfälle und berufliche Einschränkung können zwar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, eignen sich jedoch nicht als Maß für gesundheitsbezogene Lebensqualität allgemein.
Pharmakokinetische Parameter von Mepolizumab	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.
Veränderung des Eosinophilenspiegel im Blut im Vergleich zu Baseline	Dieser Endpunkt ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Vielmehr handelt es sich um einen klinisch gebräuchlichen Surrogatparameter.

4.2.5.2.3.2 Indirekter Vergleich

Aus der Liste der patientenrelevanten Endpunkte die für die direkt vergleichenden Studien vorlagen (siehe 4.2.5.2.3.1), wurden, basierend auf der Verfügbarkeit der entsprechenden Daten in den für den indirekten Vergleich identifizierten Studien für Omalizumab, folgende Endpunkte analysiert und dargestellt:

Tabelle 4-8: Im Dossier für die Nutzenbewertung dargestellte Endpunkte für den indirekten Vergleich

Endpunkt	Details
Mortalität • Tödliche unerwünschte Ereignisse	• Häufigkeiten

Morbidität
• Asthma Exazerbationen
  ○ Klinisch signifikante Asthma Exazerbationen
  ○ Asthma Exazerbationen die eine Hospitalisierung erfordern
	• Häufigkeiten (Rate)

Unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	• Häufigkeiten • Häufigkeiten • Häufigkeiten

Die Beschreibung der selektierten patientenrelevanten Endpunkte, sowie Angaben zur ihrer Validität finden sich in Kapitel 4.2.5.2.3.1.

Für keinen der selektierten Endpunkte konnten, basierend auf den verfügbaren Informationen, innerhalb der Studien und zwischen den Studien unterschiedlichen Operationalisierungen festgestellt werden.

Auf Grund der unterschiedlichen Studiendauern der sind die Beobachtungszeiträume in den für den indirekten Vergleich identifizierten Studien nicht identisch.

4.2.5.2.3.3 Weitere Untersuchungen

Die Studien MEA115661 und MEA112997 (DREAM) werden als weitere Untersuchungen ergänzend herangezogen, um auf die Exazerbations-Langzeiteffekte einzugehen. Für die Nutzenbewertung werden deshalb nur die Ergebnisse des Endpunktes „Asthma Exazerbationen (Jahresrate)“ dargestellt.

4.2.5.2.4 Statistische Methodik

Direkt vergleichende Studien

Multiples Testen - MEA115588 (MENSA)

Auf Grund mehrerer Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen (Mepolizumab 75 mg i.v. vs. Placebo und Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo) wurde in der Studie MEA115588 (MENSA) ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) ein einseitiger Test nach Hochberg durchgeführt.

Um die Vielzahl der Vergleiche von primären und sekundären Endpunktpunkten berücksichtigen zu können, wurde zusätzlich ein hierarchisches Testverfahren herangezogen. Hierbei ist die statistische Inferenz von der statistischen Signifikanz, die bei den vorangegangenen Tests in der vordefinierten Hierarchie erreicht wurde, abhängig. Dieses Vorgehen entspricht der „truncated“ Hochberg Prozedur nach Dimitrienko ([33]Dmitrienko et al. 2011) mit einem Gamma-Parameter von 1.

Die hierarchische Ordnung der Endpunkte wurde wie folgt definiert:

1. Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen
2. Asthma Exazerbation (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
3. Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern
4. Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline
5. Veränderung des SGRQ (Woche 32) zu Baseline

Eine statistische Signifikanz wird erzielt, wenn beide Tests (Mepolizumab 75 mg i.v. vs. Placebo und Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo) bei einem Signifikanzniveau von 0,025 statistisch signifikant sind oder wenn ein Test bei einem Signifikanzniveau von 0,0125 statistisch signifikant ist.

Diese Ergebnisse werden innerhalb dieses Dossiers sorgfältig dokumentiert, gehen aber nicht in die Bewertung mit ein. Durch dieses Vorgehen soll eine maximale Transparenz aller im Studienprogramm gewonnenen Daten gewährleisten werden.

Indirekter Vergleich

Die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs wird in Kapitel 4.2.5.6 beschrieben.

Weitere Untersuchungen

Multiples Testen – MEA112997 (DREAM)

Auf Grund mehrerer Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurde in der Studie MEA112997 (DREAM) ([34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) ein einseitiger Test nach Hochberg durchgeführt.

Um die Vielzahl der Vergleiche von primären und sekundären Endpunktpunkten berücksichtigen zu können, wurde zusätzlich ein hierarchisches Testverfahren herangezogen.

Die hierarchische Ordnung der Endpunkte wurde wie folgt definiert:

1. Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen
2. Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline
3. AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)
4. Asthma Exazerbation (Jahresrate) die Hospitalisierung und Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
5. ACQ Score zur Visite in Woche 52

Eine statistische Signifikanz wird erzielt, wenn einer der Tests (Placebo vs. Mepolizumab 75 mg, Placebo vs. Mepolizumab 100 mg, Placebo vs. Mepolizumab 250 mg und Placebo vs. Mepolizumab 750 mg) bei einem Signifikanzniveau von 0,025 statistisch signifikant ist.

Diese Ergebnisse werden innerhalb dieses Dossiers sorgfältig dokumentiert, gehen aber nicht in die Bewertung mit ein. Durch dieses Vorgehen soll eine maximale Transparenz aller im Studienprogramm gewonnenen Daten gewährleisten werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Direkt vergleichende Studien

Für die Nutzenbewertung werden die beiden pivotalen Zulassungsstudien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) herangezogen. Diese Studien unterscheiden sich hinsichtlich Patientenpopulation und Studiendesign.

Folgende Unterschiede liegen im Detail vor:

Patientenpopulation

In MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) wurden Asthma Patienten eingeschlossen, die sich hinsichtlich der Einschlusskriterien wie der Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening und dem regelmäßigen Gebrauch systemischer Kortikosteroide in den 6 Monate vor dem Screening unterscheiden.

In der MEA115588 (MENSA) waren mindestens 2 Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn, die trotz hoch dosiertem ICS mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden mussten, ein Einschlusskriterium. Die regelmäßige Anwendung systemischer Kortikosteroide war dagegen kein Einschlusskriterium.

In der MEA115575 (SIRIUS) wurde die Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening nicht als Einschlusskriterium festgelegt. Dagegen war der gut dokumentierte und regelmäßige Gebrauch systemischer Kortikosteroide für eine Dauer von mindestens 6 Monaten vor dem Screening ein Einschlusskriterium.

Zielsetzung und Studiendesign

In MEA115588 (MENSA) war das primäre Ziel, den Effekt von Mepolizumab auf die Rate klinisch signifikanter Exazerbationen zu untersuchen. Die Studie bestand daher aus 2 Phasen (Run-In- und Behandlungs-Phase) mit einer Intervention (Gabe von Placebo bzw. Mepolizumab) in der Behandlungsphase. Da Exazerbationen nicht direkt vorhersagbar sind, eine Exazerbationshistorie jedoch das Risiko für zukünftige Exazerbationen erhöht, wurde eine exazerbierende Patientenpopulation untersucht. In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulation der MEA115588 (MENSA) („ITT-ZVT-Population“) lag der Anteil der Patienten mit mindestens 2 Exazerbationen zu Baseline daher bei 100%. Die regelmäßige Anwendung systemischer Kortikosteroide war im Gegensatz zur MEA115575 (SIRIUS) jedoch kein Einschlusskriterium. Das entsprechende Einschlusskriterium in der MEA115588 (MENSA) lautete: „Regelmäßige Behandlung mit hoch dosiertem ICS in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn - mit oder ohne dauerhafter Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden.“ In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulation der MEA115588 (MENSA) („ITT-ZVT-Population“) lag der Anteil der Patienten mit OCS Gebrauch zu Baseline daher bei rund einem Viertel (Placebo 24%, Mepolizumab 27%).

In MEA115575 (SIRIUS) war das primäre Ziel, den Effekt von Mepolizumab auf die Reduktion der OCS-Dosis bei OCS-pflichtigen Patienten unter Beibehaltung der Kontrolle des Asthmas zu untersuchen. Zu diesem Zweck bestand die Studie aus 4 Phasen, in denen die OCS-Dosis nach einem vorgegebenen Schema angepasst wurde (OCS-Optimierungs-,

Induktions-, Reduktions- und Erhaltungs-Phase) mit zwei Interventionen (Gabe von Placebo bzw. Mepolizumab). Um Therapieeffekte untersuchen zu können, musste daher eine zur Symptomkontrolle dauerhaft auf OCS angewiesene Patientenpopulation untersucht werden. In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Subpopulation der MEA115575 (SIRIUS) („ITT-ZVT-Population“) lag der Anteil der Patienten mit OCS-Gebrauch zu Baseline daher auch bei 100%. Eine Exazerbationshistorie wie in MEA115588 (MENSA) wurde auf Grund der unterschiedlichen Zielsetzung der Studie als Einschlusskriterium nicht definiert, so dass der Anteil der Patienten in der ITT-ZVT-Population der MEA115575 (SIRIUS) mit weniger als 2 Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening bei etwa einem Drittel lag (Placebo 32%, Mepolizumab 34%).

In der Meta-Analyse zu Mepolizumab vs. Placebo, die von der Cochrane Collabration ([35]Powell et al. 2015) durchgeführten wurde, wird die Studie MEA115575 (SIRIUS) auch aufgrund der Zielsetzung und des Studiendesigns nicht für die Analyse herangezogen.

Aufgrund der aufgeführten Unterschiede in der Zielsetzung (Exazerbationsreduktion vs. OCS-Reduktion) der beiden Studien, der Unterschiede in den Patientenpopulationen (Exazerbationshistorie aber kein regelmäßiger Gebrauch von OCS in MEA115588 (MENSA) vs. keine Exazerbationshistorie aber regelmäßiger OCS-Gebrauch in MEA115575 (SIRIUS) und den Unterschieden in der Intervention (Gabe von Placebo bzw. Mepolizumab versus Gabe von Placebo bzw. Mepolizumab und Reduktion der OCS-Dosis) nötig machte, wird die Durchführung von Meta-Analysen sowohl aus methodischen als auch aus medizinischen Gründen als nicht sinnvoll erachtet.

Indirekter Vergleich

Die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs wird in Kapitel 4.2.5.6 beschrieben.

Weitere Untersuchungen

Bei der Studie MEA115661 handelt es sich um die einarmige, unverblindete, open-label Verlängerung der beiden doppelblinden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS). Dabei wurde allen Patienten der beiden genannten Studien die Möglichkeit einer 52-wöchigen Behandlung bzw. Weiterbehandlung mit Mepolizumab 100 mg s.c. gegeben.

Bei der Studie MEA112997 (DREAM) handelt es sich um eine mehrarmige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie mit unterschiedlichen Dosierungen von Mepolizumab i.v. mit einer 52-wöchiger Behandlungszeit.

Aufgrund der beschriebenen unterschiedlichen Studiendesigns von MEA115661 (einarmig, ohne Placebo) und MEA112997 (DREAM) (mehrarmig, placebokontrolliert) wird die Durchführung von Meta-Analysen aus methodischen Gründen als nicht sinnvoll erachtet.

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.

Direkt vergleichende Studien

MEA11558 (MENSA)

Für die im Dossier dargestellten Endpunkte wurden im Analyseplan der Studie MEA11558 (MENSA) ([29]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) folgende Sensitivitätsanalysen geplant und im Studienbericht ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) dargestellt:

Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt: **Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen**

1. **Per-Protocol-Population**

   Eine zusätzliche Analyse wurde basierend auf den Daten der Per-Protocol-Population unter der Annahme, dass sich die ITT und die Per-Protocol-Population unterscheiden, durchgeführt.

2. **ITT-Population (analysed as randomised)**

   Ebenfalls wurde eine Sensitivitätsanalyse basierend auf den Daten der ITT-Population durchgeführt. Hierbei werden die Studienteilnehmer entsprechend der Behandlung, zu der sie randomisiert wurden, und nicht entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert.

3. **Vom Prüfarzt definierte Exazerbationen**

   Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Zusätzlich wurden zu der oben genannten Definition folgenden Parameter, berücksichtigt:

   - Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts

- Erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation
- Vermehrtes nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen für die Notfallmedikation benötigt wird

Falls eine klinisch signifikante Exazerbation nicht mit mindestens einem der aufgeführten Parameter in Verbindung gebracht werden konnte, wurde diese nicht als eine im Studienprotokoll definierte Exazerbation bezeichnet, sondern als vom Prüfarzt definierte Exazerbation.

Eine zusätzliche Analyse wurde durchgeführt, falls sich die Anzahlen der unterschiedlich definierten Exazerbation unterscheiden. Diese Analyse wird als eine Sensitivitätsanalyse der primären Analyse angesehen.

4. Alternative statistische Modelle

Poisson Regression: Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurde ein GLM (Poisson) Model verwendet, welches die dieselben Kovariablen enthält, wie das GLM (Negativ-Binomial), das für die primäre Analyse verwendet wurde.

Andersen-Gill Modell: Die Zeit bis zu jeder klinisch signifikanten Exazerbation wird zwischen den Behandlungsgruppen mit Hilfe des Andersen-Gill Modells für wiederkehrende Ereignisse verglichen. Studienteilnehmer werden ab der ersten Medikamenteneinnahme bis zur ersten Exazerbation, und dann ab dem ersten Tag nach jeder abgeklungenen Exazerbation als gefährdet eingestuft. Auf Grund der fehlenden Unabhängigkeit mehrerer Ereignisse eines Studienteilnehmers, wird eine „robust sandwich covariance matrix structure“ verwendet.

5. Imputationsmethoden

Die primäre Analyse wurde mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Modells durchgeführt. Hierbei wurde die Annahme getroffen, dass Werte zufällig fehlen (Missing at Random, MAR). Um die Sensitivität der Analyseergebnisse beurteilen zu können, wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse weitere multiple Imputationsmethoden, die auf „pattern mixture models“ basieren, verwendet.

Unconditional Reference: Fehlende Werte im Behandlungsarm Mepolizumab wurden abhängig von den Baseline-Kovariaten durch den Gesamtmittelwert des Placeboarms imputiert. Die Imputation der fehlenden Werte im Placeboarm wurde basierend auf der Imputationsmethode „randomised-arm MAR (missing at random)“ durchgeführt.

Jump to Reference (J2R): Fehlende Ereignisse wurden in Abhängigkeit von der Anzahl der beobachteten Ereignisse vor Studienabbruch ersetzt. Die Imputation der fehlenden Werte im Placeboarm wurde basierend auf der Imputationsmethode „randomised-arm MAR (missing at random)“ durchgeführt.

Copy Reference: Bei diesem Ansatz wurde angenommen, dass der primäre Endpunkt in den beiden Behandlungsarmen mit Mepolizumab, vor und nach Studienabbruch

dieselbe Verteilung wie im Placeboarm aufweisen. Die Imputation der fehlenden Werte im Placeboarm wurde basierend auf der Imputationsmethode „randomised-arm MAR“ durchgeführt.

6. **Analyse der ITT-Population unter Ausschluss des Studienzentrums 099243**

   Des Weiteren wurde eine zusätzliche Analyse basierend auf den Daten der ITT-Population unter Ausschluss des Studienzentrums 099243 durchgeführt. An diesem Studienzentrum wurden von einem nicht verblindeten Pharmazeuten einige Beurteilungen vorgenommen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt: <u>SGRQ</u>

1. **Imputationsmethoden**

   Der Gesamtscore wurde nur für einen Studienteilnehmer berechnet, wenn an beiden Messzeitpunkten V2 (Baseline) und V10 (Woche 32) mindestens 75% der Fragen beantwortet wurden. Falls weniger als 75% der Fragen beantwortet wurden, wurde der Gesamtscore für diesen Zeitpunkt als fehlend betrachtet (und demzufolge wurde der Studienteilnehmer von der Auswertung des SGRQ ausgeschlossen).

   Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde der Gesamtscore an V10 (Woche 32), falls dieser fehlte, basierend auf den Baselinewerten imputiert.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

MEA115575 (SIRIUS)

Für die im Dossier dargestellten Endpunkte wurden im Analyseplan der Studie MEA115575 (SIRIUS) ([30]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) folgende Sensitivitätsanalysen geplant und im Studienbericht ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) dargestellt:

Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt: <u>OCS–Reduktion in Woche 20-24</u>

1. **Per-Protocol-Population**

   Eine zusätzliche Analyse wurde basierend auf den Daten der Per-Protocol-Population unter der Annahme, dass sich die ITT und die Per-Protocol-Population unterscheiden, durchgeführt.

2. **ITT-Population (analysed as randomised)**

   Ebenfalls wurde eine Sensitivitätsanalyse basierend auf den Daten der ITT-Population durchgeführt. Hierbei werden die Studienteilnehmer entsprechend der Behandlung, zu

der sie randomisiert wurden, und nicht entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert.

3. Analyse des sekundären Endpunktes OCS-Reduktion Responder in Woche 20-24

Die Analyse des sekundären Endpunktes OCS-Reduktion in Woche 20-24 Responder (OCS Reduktion um 50-100%; OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag; OCS-Reduktion um 100%) wurde als Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt verwendet.

4. Imputationsmethoden

Studienabbrecher oder Studienteilnehmer mit fehlenden Werten wurden in der primären Analyse der niedrigsten Wirksamkeitskategorie zugewiesen. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurden die Studienteilnehmer entsprechend der Reduktion, die sie bis zum Zeitpunkt des Studienabbruchs aufwiesen (Durchschnittliche Dosis in 28 Tagen vor Studienabbruch), einer Wirksamkeitskategorie zugeordnet. Studienteilnehmer, die innerhalb von 28 Tagen wegen einer Exazerbation die Studie abbrachen, wurden der niedrigsten Wirksamkeitskategorie zugeordnet.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt: **Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen**

1. Vom Prüfarzt definierte Exazerbationen

Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Zusätzlich wurden zu der oben genannten Definition folgenden Parameter, berücksichtigt:

- Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts
- Erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation
- Vermehrtes nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen für die Notfallmedikation benötigt wird

Falls eine klinisch signifikante Exazerbation nicht mit mindestens einem der aufgeführten Parameter in Verbindung gebracht werden konnte, wurde diese nicht als eine im Studienprotokoll definierte Exazerbation bezeichnet, sondern als vom Prüfarzt definierte Exazerbation.

Eine zusätzliche Analyse wurde durchgeführt, falls sich die Anzahlen der unterschiedlich definierten Exazerbation unterscheiden. Diese Analyse wird als eine Sensitivitätsanalyse der primären Analyse angesehen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Indirekter Vergleich

Als Sensitivitätsanalyse wurde der komplette indirekte Vergleich, für alle dabei untersuchten Endpunkte, mit gelockerten Kriterien für den Einschluss von Studien wiederholt. Für die Sensitivitätsanalysen wurden auch Studien mit Patienten eingeschlossen, für die das Kriterium für die Anzahl der Asthma Exazerbationen auf mindestens eine Asthma Exazerbation in den letzten 12 Monaten gesenkt wurde. Auch wurde mit der ITT-ZVT-Population der Studie MEA115588 (MENSA), die nur die Voraussetzungen des Anwendungsgebietes und der ZVT für Mepolizumab erfüllt, für Mepolizumab eine erweiterte Population verwendet. Von Seiten der Omalizumab Studien wurde, wie auch im primären indirekten Vergleich, die publizierte Evidenz verwendet.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden zusammen mit den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs in Abschnitt 4.3.2.1.3 dargestellt.

Weitere Untersuchungen

MEA115661

Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt: **Asthma Exazerbationen (Jahresrate)**

Für diesen Endpunkt wurden keine Sensitivitätsanalysen in den Analyseplänen der Studie ([36]GlaxoSmithKline (GSK) 2013) geplant und somit keine Sensitivitätsanalysen in dem Studienbericht dargestellt ([37]GlaxoSmithKline (GSK) 2015).

MEA112997 (DREAM)

Für den im Dossier dargestellten Endpunkt „Asthma Exazerbationen (Jahresrate)“ wurden im Analyseplan der Studie MEA112997 (DREAM) ([38]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) folgende Sensitivitätsanalysen geplant und im Studienbericht ([34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) dargestellt:

Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

1. **Per-Protocol-Population**

   Falls mindestens 10% der ITT-Population aus der Per-Protocol-Population ausgeschlossen wurden, wurde eine zusätzliche Analyse basierend auf den Daten der Per-Protocol-Population durchgeführt.

2. "as treated" Population

Die „as treated" Population enthält alle Studienteilnehmer der ITT-Population. In der entsprechenden **Sensitivitätsanalyse** werden die Studienteilnehmer in der ITT-Population allerdings entsprechend der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben, analysiert. Somit wurden mögliche Fehler bei der Zuweisung der Medikation berücksichtigt.

3. Alternative statistische Modelle

Poisson Regression: Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurde ein GLM (Poisson) Model verwendet, welches die dieselben Kovariablen enthält, wie das GLM (Negativ-Binomial), das für die primäre Analyse verwendet wurde.

Andersen-Gill Modell: Die Zeit bis zu jeder klinisch signifikanten Exazerbation wird zwischen den Behandlungsgruppen mit Hilfe des Andersen-Gill Modells für wiederkehrende Ereignisse verglichen. Studienteilnehmer werden ab der ersten Medikamenteneinnahme bis zur ersten Exazerbation, und dann ab dem ersten Tag nach jeder abgeklungenen Exazerbation als gefährdet eingestuft. Auf Grund der fehlenden Unabhängigkeit mehrerer Ereignisse eines Studienteilnehmers, wird eine „robust sandwich covariance matrix structure" verwendet.

4. Alternative statistische Modelle - Analyse der ITT-Population unter Ausschluss des Studienzentrums 067912

Des Weiteren wurde eine zusätzliche Analyse basierend auf den Daten der ITT-Population unter Ausschluss des Studienzentrums 067912 durchgeführt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse werden in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 dargestellt.

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurde die Publikation Keene et al. ([39]Keene et al. 2014), in welcher unterschiedliche Sensitivitätsanalysen an Hand von Daten der Studie MEA112997 (DREAM) erklärt werden, als relevant eingestuft. Hierbei handelt es sich um Sensitivitätsanalysen die post-hoc im Rahmen eines statistischen Methodenpapiers durchgeführt worden sind. Aus diesem Grund wird im Rahmen des Nutzendossiers nicht näher auf die Ergebnisse dieser Publikation eingegangen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel

eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Für eine bessere Lesbarkeit wurden die entsprechenden Endpunkte im folgenden Kapitel unterstrichen.

Direkt vergleichende Studien

MEA115588 (MENSA) – ITT-Population

Im Folgenden werden alle a priori geplanten und/oder durchgeführten Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Diese beziehen sich auf die ITT-Population und sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht relevant (vgl. Kapitel 4.2.5.2.1). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen fließen nicht in die Bewertung ein und werden im Dossier nicht dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse sind jedoch im Studienbericht dargestellt.

Für den Endpunkt:

- Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

wurden folgende Subgruppenanalysen a priori im Analyseplan ([29]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) aufgeführt und im Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) dargestellt:

- Alter (12-17; 18-29; 30-49; 50-64; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Gewicht (≤60kg; >60-≤75kg; >75-≤90kg; >90kg)
- FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60%; >60-80%; >80%)
- Anzahl der Asthma Exazerbationen vor Screening (2; 3; ≥4)
- Region (Europäische Union; USA; Japan; Korea; Süd- und Zentralamerika, Rest der Welt)
- Region (Nordamerika; Nordostasien)
- Orale Kortikosteroiddauertherapie bei Baseline (Ja; Nein)
- Reversibilität bei Screening (Reversibel; Nicht-Reversibel)
- Eosinophilenspiegel im Blut bei Baseline (<150 Zellen/mcl; 150- <300 Zellen/mcl; 300-<500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl)
- Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening (<150 Zellen/mcl; 150-<300 Zellen/mcl; 300-<500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl)
- Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn (Ja; Nein)
- Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening (Ja; Nein)
- Eosinophilenspiegel im Blut – Einschlusskriterium (≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn; ≥150/mcl bei Screening; ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn und ≥150/mcl bei Screening)
- Nasenpolypen bei Screening (Ja; Nein)
- Baseline IgE-Konzentration (≤30, >30-≤700, >700 U/ml)

Für den Endpunkt:

- <u>Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen</u>

wurde folgende Subgruppenanalyse im Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) dargestellt:

- Alter (<65; ≥65)
- Bisheriger Gebrauch von Omalizumab (Ja; Nein)

Für den Endpunkt:

- Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

wurde folgende Subgruppenanalyse nur im Analyseplan ([29]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) aufgeführt:

- Ansprechrate auf Omalizumab

Diese Subgruppe wurde durch die Subgruppe „Bisheriger Gebrauch von Omalizumab (Ja; Nein)“ adäquat ersetzt. Es wurden deshalb keine Ergebnisse im Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) dargestellt.

Für den Endpunkt:

- BDI-II

wurde folgende Subgruppenanalyse im Analyseplan ([29]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) aufgeführt und für den Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) ausgewertet:

- Baseline BDI-II (0-13; 14-19; 20-28; 29-63)

MEA115588 (MENSA) – ITT-ZVT-Population

A priori für die ITT-Population geplante und im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population erfolgte für die Nutzendossiererstellung nachträglich eine erneute Berechnung aller auf patientenrelevante Endpunkte bezogenen a priori geplanten und im Studienbericht dargestellten Subgruppenanalysen.

Hierbei handelt es sich um eine reine Wiederholung der ursprünglichen Subgruppenanalysen im Studienbericht – diese basierten auf der ITT-Population. Anstelle der ITT-Population wurde in den nachträglichen Analysen die für die Nutzenbewertung relevante Zielpopulation (ITT-ZVT) zugrunde gelegt.

Für den Endpunkt:

- Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

wurden folgende Subgruppenanalysen nachträglich basierend auf der ITT-ZVT-Population durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
- Alter (18-29; 30-49; 50-64; ≥65 Jahre)

- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Gewicht (≤60kg; >60-≤75kg; >75-≤90kg; >90kg)
- FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60%; >60-80%; >80%)
- Anzahl der Asthma Exazerbationen vor Screening (2; 3; ≥4)
- Region (Europäische Union; USA; Japan; Korea; Süd- und Zentralamerika, Rest der Welt)
- Region (Nordamerika; Nordostasien)
- Orale Kortikosteroiddauertherapie bei Baseline (Ja; Nein)
- Reversibilität bei Screening (Reversibel; Nicht-Reversibel)
- Bisheriger Gebrauch von Omalizumab (Ja; Nein)
- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<150 Zellen/mcl; 150- <300 Zellen/mcl; 300-<500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl)
- Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening (<150 Zellen/mcl; 150-<300 Zellen/mcl; 300-<500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl)
- Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn (Ja; Nein)
- Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening (Ja; Nein)
- Eosinophilenspiegel im Blut – Einschlusskriterium (≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn; ≥150/mcl bei Screening; ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn und ≥150/mcl bei Screening)
- Nasenpolypen bei Screening (Ja; Nein)
- Baseline IgE-Konzentration (≤30, >30-≤700, >700 U/ml)

Für den Endpunkt:

- <u>BDI-II</u>

wurden folgende Subgruppenanalyse nachträglich basierend auf der ITT-ZVT-Population durchgeführt:

- Baseline BDI-II (0-13; 14-19; 20-28; 29-63)

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen und Interaktionstests – ITT-ZVT-Population

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und explorative Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Für den Endpunkt:

- Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

wurden folgende Interaktionstests basierend auf der ITT-ZVT-Population post-hoc durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)

Die Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht wurden bereits im Abschnitt „A priori geplante und im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population“ aufgeführt.

Für den Endpunkt:

- Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

wurden folgende Subgruppenanalysen und Interaktionstests basierend auf der ITT-ZVT-Population post-hoc durchgeführt:

- Region (Europäische Union; Rest der Welt)
- FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60%; >60%)
- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<300 Zellen/mcl; ≤300 Zellen/mcl)

Für die Endpunkte:

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

- Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern
- Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)
- Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)
- Asthma Symptom Score
- SGRQ
- ACQ-5
- BDI-II
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

wurden folgende Subgruppenanalysen und Interaktionstests basierend auf der ITT-ZVT-Population post-hoc durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
  - Geschlecht (Männlich; Weiblich)
  - Region (Europäische Union; Rest der Welt)
  - FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60%; >60%)
- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<300 Zellen/mcl; ≤300 Zellen/mcl)

Für den Endpunkt Mortalität wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt und dargestellt, da in der ITT-ZVT-Population nur ein Ereignis beobachtet wurde.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurden für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

MEA115575 (SIRIUS) – ITT-Population

Im Folgenden werden alle a priori geplanten und/oder durchgeführten Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Diese beziehen sich auf die ITT-Population und sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht relevant (vgl. Kapitel 4.2.5.2.1). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen fließen nicht in die Nutzenbewertung im Vergleich zur ZVT ein und werden im Dossier nicht dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse sind jedoch im Studienbericht dargestellt.

Für den Endpunkt:

- Prozentuale OCS-Reduktion in Woche 20-24

wurden folgende Subgruppenanalysen a priori im Analyseplan ([30]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) aufgeführt und im Studienbericht der MEA115575 (SIRIUS) ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) dargestellt:

- Region (Europäische Union; Rest der Welt)
- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<150 Zellen/mcl; 150-<300 Zellen/mcl; 300-<500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl)
- Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den 12 Monaten vor Studienbeginn (Ja; Nein);
- Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening (Ja; Nein)
- Dauer des bisherigen OCS Gebrauchs (<5 Jahre; ≥5Jahre)

Für den Endpunkt:

- Prozentuale OCS-Reduktion in Woche 20-24

wurden folgende Subgruppenanalysen im Studienbericht der MEA115575 (SIRIUS) ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) dargestellt:

- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Gewicht (≤75kg; >75kg)
- Baseline OCS-Dosis (5 mg-<10 mg; 10 mg- <15 mg; ≥15 mg)

Für den Endpunkt:

- Prozentuale OCS-Reduktion in Woche 20-24

wurde folgende Subgruppenanalyse a priori nur im Analyseplan ([30]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) aufgeführt:

- Baseline OCS-Dosis (<10 mg; ≥10 mg- <15 mg; ≥15 mg- <25 mg; ≥25 mg)

Diese Subgruppe wurde durch die Subgruppe Baseline OCS-Dosis (5 mg-<10 mg; 10 mg-<15 mg; ≥15 mg)“ adäquat ersetzt. Es wurden keine Ergebnisse im Studienbericht der MEA115575 (SIRIUS) dargestellt.

MEA115575 (SIRIUS) – ITT-ZVT-Population

A priori für die ITT-Population geplante Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population erfolgte für die Nutzendossiererstellung nachträglich eine erneute Berechnung aller auf patientenrelevante Endpunkte bezogenen a priori geplanten und im Studienbericht dargestellten Subgruppenanalysen.

Hierbei handelt es sich um eine reine Wiederholung der ursprünglichen Subgruppenanalysen im Studienbericht – diese basierten auf der ITT-Population. Anstelle der ITT-Population wurde in den nachträglichen Analysen die für die Nutzenbewertung relevante Zielpopulation (ITT-ZVT) zugrunde gelegt.

Für den Endpunkt:

- Prozentuale OCS-Reduktion in Woche 20-24

wurden folgende Subgruppenanalysen nachträglich basierend auf der ITT-ZVT-Population durchgeführt:

- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Gewicht (≤75kg; >75kg)
- Region (Europäische Union; Rest der Welt)
- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<150 Zellen/mcl; 150-<300 Zellen/mcl; 300-<500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl)
- Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den 12 Monaten vor Studienbeginn (Ja; Nein);
- Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening (Ja; Nein)
- Baseline OCS-Dosis (5 mg-<10 mg; 10 mg- <15 mg; ≥15 mg)
- Dauer des bisherigen OCS Gebrauchs (<5 Jahre; ≥5Jahre)

Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen und Interaktionstests – ITT-ZVT-Population

Für die Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden nachträglich explorative post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Für den Endpunkt:

- Prozentuale OCS–Reduktion in Woche 20-24

wurden folgende Interaktionstests basierend auf der ITT-ZVT-Population post-hoc durchgeführt:

- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Europäische Union; Rest der Welt)

Die Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Region wurden bereits im Abschnitt „A priori geplante und im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population“ aufgeführt.

Für den Endpunkt:

- Prozentuale OCS–Reduktion in Woche 20-24

wurden folgende Subgruppenanalysen und Interaktionstests basierend auf der ITT-ZVT-Population durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
- FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60%; >60%)
- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<300 Zellen/mcl; ≤300 Zellen/mcl)

Für die Endpunkte:

- Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen
- Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
- Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern
- Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen
- Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
- Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern
- OCS-Reduktion OCS Responder – Reduktion auf ≤5 mg/Tag
- OCS -Reduktion OCS Responder – Reduktion um 50–100%
- OCS-Reduktion OCS Responder – Reduktion um 100%
- Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)
- Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)
- Asthma Symptom Score

- SGRQ
- ACQ-5
- MOS-Schlafskala
- BDI-II
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

wurden folgende Subgruppenanalysen und Interaktionstests basierend auf der ITT-ZVT-Population durchgeführt:

- Alter (<65; ≥65)
- Geschlecht (Männlich; Weiblich)
- Region (Europäische Union; Rest der Welt)
- FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60%; >60%)
- Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<300 Zellen/mcl; ≤300 Zellen/mcl)

Für den Endpunkt Mortalität wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da in der ITT-ZVT-Population nur ein Ereignis beobachtet wurde.

Aufgrund der geringen Fallzahl wurden für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Insgesamt wurden somit für die Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) 203 Subgruppenanalysen für die relevante ITT-ZVT-Population durchgeführt; dabei handelte es sich bei 175 Subgruppenanalysen um post-hoc Analysen inklusive Interaktionstests. Für 23 Subgruppen war die geplante Durchführung von post-hoc-Interaktionstests aufgrund der geringen Fallzahl nicht sinnvoll (s. dazu auch Abschnitt 4.3.1.3.3).

Die Subgruppenanalysen sind in den folgenden Tabellen – getrennt nach a priori geplanten und nachträglich durchgeführten – nochmals zusammengefasst.

Tabelle 4-9: Übersicht über a priori für die ITT-Population geplanten und im Studienbericht dargestellten Subgruppenanalysen - ITT-ZVT-Population

	Subgruppe					
Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Gewicht**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline**	**Exazerbationen vor Screening**	**Region**
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen	MENSA [a,1] MENSA [b]	MENSA [c,1]	MENSA [d]	MENSA [f]	MENSA [g]	MENSA [h] MENSA [i]
BDI-II	-	-	-	-	-	-
Prozentuale OCS–Reduktion in Woche 20-24	-	SIRIUS [c,1]	SIRIUS [e]	-	-	SIRIUS [j,1]

MENSA=MEA115588 (MENSA), SIRIUS=MEA115575 (SIRIUS)
Subgruppen: [a] <65; ≥65 [b] Alter 12-17; 18-29; 30-49; 50-64; ≥65 Jahre [c] Männlich; Weiblich [d] ≤60kg; >60-≤75kg; >75-≤90kg; >90kg [e] ≤75kg; >75kg [f] ≤60%; >60-80%; >80% [g] 2; 3; ≥4 [h] Europäische Union; USA; Japan; Korea; Süd- und Zentralamerika, Rest der Welt [i] Nordamerika; Nordostasien [j] Europäische Union; Rest der Welt
Die Zelleninhalte bezeichnen die Studien, in denen die Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.
[1] Entsprechender Interaktionstest wurde post-hoc durchgeführt.

	Subgruppe			
Endpunkt	**Orale Kortikosteroiddauer-therapie bei Baseline**	**Reversibilität bei Screening**	**Bisheriger Gebrauch von Omalizumab**	**Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening**
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen	MENSA [k]	MENSA [l]	MENSA [k]	MENSA [m]
BDI-II	-	-	-	-
Prozentuale OCS–Reduktion in Woche 20-24	-	-	-	-

MENSA=MEA115588 (MENSA)
Subgruppen: [k] Ja; Nein [l] Reversibel; Nicht-Reversibel [m] 150 Zellen/mcl; 150- <300 Zellen/mcl; 300- <500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl
Die Zelleninhalte bezeichnen die Studien, in denen die Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

	Subgruppe			
Endpunkt	**Eosinophilenspiegel im Blut bei Baseline**	**Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn**	**Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening**	**Eosinophilenspiegel im Blut – Einschlusskriterium**
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen	MENSA [n]	MENSA [o]	MENSA [o]	MENSA [p]
BDI-II	-	-	-	-
Prozentuale OCS–Reduktion in Woche 20-24	SIRIUS [n]	SIRIUS [o]	SIRIUS [o]	-

MENSA=MEA115588 (MENSA), SIRIUS=MEA115575 (SIRIUS)
Die Zelleninhalte bezeichnen die Studien, in denen die Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.
Subgruppen: [n] 150 Zellen/mcl; 150- <300 Zellen/mcl; 300- <500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl [o] Ja; Nein [p] ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn; ≥150/mcl bei Screening; ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn und ≥150/mcl bei Screening
Die Zelleninhalte bezeichnen die Studien, in denen die Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

	Subgruppe				
Endpunkt	**Nasenpolypen bei Screening**	**Baseline IgE-Konzentration**	**Baseline OCS-Dosis**	**Dauer des bisherigen OCS Gebrauchs**	**Baseline BDI-II**
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen	MEA11558 [p]	MEA11558 [q]	-	-	MENSA [t]
BDI-II	-		-	-	MENSA [t]
Prozentuale OCS–Reduktion in Woche 20-24			SIRIUS [r]	SIRIUS [s]	-
MENSA=MEA115588 (MENSA), SIRIUS=MEA115575 (SIRIUS) Subgruppen: [p] Ja; Nein [q] ≤30, >30-≤700, >700 U/ml) [r] 5 mg-<10 mg; 10 mg- <15 mg; ≥15 mg [s] <5 Jahre; ≥5Jahre [t] 0-13; 14-19; 20-28; 29-63 Punkte					

Tabelle 4-10: Übersicht über die nachträglich (post-hoc) durchgeführten Subgruppenanalysen und explorativen Interaktionstests - ITT-ZVT-Population

	Subgruppe				
			Zentrums- und Ländereffekte	**Krankheitsschwere bzw. –stadium**	
Endpunkt	**Alter** [a]	**Geschlecht** [b]	**Region** [c]	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline** [d]	**Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline** [f]
Mortalität	Für den Endpunkt Mortalität wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da in der ITT-ZVT-Population nur ein Ereignis beobachtet wurde.				
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen	MENSA [1] SIRIUS [2]	MENSA [1] SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	MENSA SIRIUS [2]	MENSA SIRIUS [2]	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS [2]	MENSA SIRIUS [2]
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern	MENSA SIRIUS [2]	MENSA SIRIUS [2]	MENSA SIRIUS [2]	MENSA SIRIUS [2]	MENSA SIRIUS [2]
Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen	MENSA SIRIUS[2]	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS
Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	MENSA SIRIUS[2]	MENSA SIRIUS[2]	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS[2]	MENSA SIRIUS[2]

	Subgruppe				
			Zentrums- und Ländereffekte	**Krankheitsschwere bzw. –stadium**	
Endpunkt	**Alter** [a]	**Geschlecht** [b]	**Region** [c]	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline** [d]	**Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline** [f]
Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern	MENSA SIRIUS [2]	MENSA SIRIUS [2]	MENSA SIRIUS [2]	MENSA SIRIUS [2]	MENSA SIRIUS [2]
Prozentuale OCS–Reduktion in Woche 20-24	SIRIUS	SIRIUS [1]	SIRIUS [1]	SIRIUS	SIRIUS
OCS-Reduktion OCS Responder – Reduktion auf ≤5 mg/Tag	SIRIUS	SIRIUS	SIRIUS	SIRIUS	SIRIUS
OCS-Reduktion OCS Responder – Reduktion um 50–100%	SIRIUS [2]	SIRIUS	SIRIUS	SIRIUS	SIRIUS
OCS-Reduktion OCS Responder – Reduktion um 100%	SIRIUS [2]	SIRIUS	SIRIUS [2]	SIRIUS	SIRIUS
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS
Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS
Asthma Symptom Score	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS

	Subgruppe				
			Zentrums- und Ländereffekte	**Krankheitsschwere bzw. –stadium**	
Endpunkt	**Alter** [a]	**Geschlecht** [b]	**Region** [c]	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline** [d]	**Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline** [f]
SGRQ	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS
ACQ-5	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS
MOS-Schlafskala	SIRIUS	SIRIUS	SIRIUS	SIRIUS	SIRIUS
BDI-II	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS
Unerwünschte Ereignisse	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS	MENSA SIRIUS
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Aufgrund der geringen Fallzahl wurden für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse keine Subgruppenanalysen durchgeführt.				

	Subgruppe				
			Zentrums- und Ländereffekte	**Krankheitsschwere bzw. –stadium**	
Endpunkt	**Alter** [a]	**Geschlecht** [b]	**Region** [c]	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline** [d]	**Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline** [f]

MENSA=MEA115588 (MENSA), SIRIUS=MEA115575 (SIRIUS)
Die Zelleninhalte bezeichnen die Studien, in denen die Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.
Subgruppen: [a] <65; ≥65 [b] Männlich; Weiblich [c] Europäische Union; Rest der Welt [d] ≤60%; >60% [f] <300 Zellen/mcl; ≥300 Zellen/mcl
[1] Es handelt sich hier um eine a priori geplante Subgruppenanalyse für die ITT-Population, die nachträglich für die ITT-ZVT-Population durchgeführt wurde. Deshalb wurde diese bereits in der Tabelle 4-9 aufgeführt. Der entsprechende explorative Interaktionstest wurde post-hoc durchgeführt.
[2] Auf Grund der geringen Fallzahl war die Berechnung eines Interaktionstests nicht sinnvoll.

Indirekter Vergleich

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da keine Rohdaten zu den relevanten Subgruppen für die Omalizumab-Studien vorlagen.

Weitere Untersuchungen

MEA115661

Die Studie MEA15661 wird auf Grund ihrer Studiendauer als weitere Untersuchung ergänzend herangezogen, um auf die Exazerbations-Langzeiteffekte einzugehen. Da in diesem Zusammenhang eine Untersuchung auf Effektmodifikatoren nicht relevant ist, wurden keine Subgruppen im Dossier dargestellt.

MEA112997 (DREAM)

Die MEA112997 (DREAM) wird auf Grund ihrer Studiendauer als weitere Untersuchung ergänzend herangezogen, um auf die Exazerbations-Langzeiteffekte einzugehen. Da in diesem Zusammenhang eine Untersuchung auf Effektmodifikatoren nicht relevant ist, wurden keine Subgruppen im Dossier dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

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

Aus den randomisierten kontrollierten Studien liegt direkte Evidenz zum Vergleich von Mepolizumab 100 mg s.c. mit der ZVT, einer „patientenindividuellen Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium“, vor.

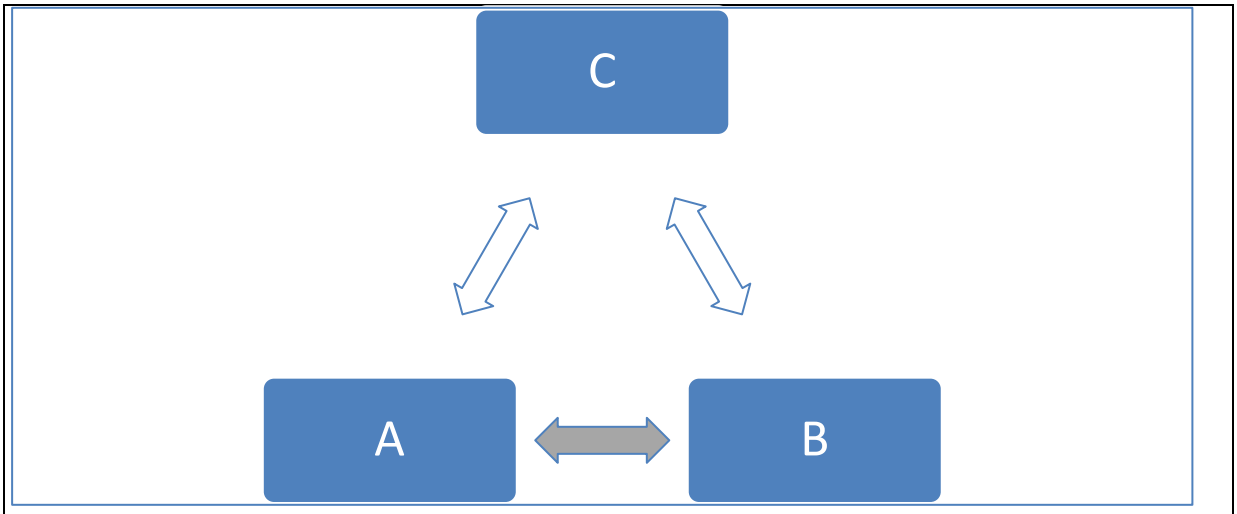
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Mepolizumab 100 mg s.c. umfasst auch Omalizumab, das bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie, Bestandteil einer patientenindividuellen Therapieeskalation sein kann.

In den zum Nachweis des Zusatznutzens verwendeten randomisierten kontrollierten Studien war Omalizumab, ein monoklonaler Antikörper der, wie Mepolizumab, als Zusatztherapie bei Patienten mit schwerem Asthma angewendet wird, als Bestandteil der bestehenden Asthmatherapie ausgeschlossen, da bislang keine Daten zu Wechselwirkungen zwischen den beiden monoklonaler Antikörpern, Omalizumab und Mepolizumab, vorliegen. Auch auf Grund potentieller immunologischer unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit monoklonalen Antikörpern ist aus Sicht der guten klinischen Praxis eine gleichzeitige Verabreichung zweier monoklonaler Antikörper nicht sinnvoll - vor allem wenn es sich bei einem um eine Substanz in der klinischen Entwicklung handelt. Damit liegen aus diesen Studien keine Daten vor, die einen direkten Vergleich dieser beiden Therapien ermöglichen würden.

Aus diesem Grund wurde ein adjustierter indirekter Behandlungsvergleich (ITC) durchgeführt, um Mepolizumab 100 mg s.c. mit Omalizumab, als möglichen Bestandteil der ZVT, zu vergleichen. Die Ergebnisse des ITCs werden im Abschnitt 4.3.2.1 berichtet.

Ein ITC einer Behandlung A versus eine Behandlung B kann durchgeführt werden, wenn er auf einer dritten Behandlung, dem Brückenkomparator C „verankert“ ist (in der Literatur auch als „adjustierter“ indirekter Behandlungsvergleich bezeichnet).



Helle Pfeile: Direkter Vergleich, dunkler Pfeil: indirekter Vergleich

Abbildung 4-8: Schematische Präsentation eines adjustierten indirekten Vergleichs

Für den durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich wurde die von Bucher et al. 1997 entwickelte Methode verwendet. Bucher et al. stellen eine Methode für einen adjustierten indirekten Vergleich der Größenordnung von Behandlungseffekten vor, bei der die Randomisierung der ursprünglichen Behandlungsgruppen erhalten bleibt. Um indirekte Vergleiche zwischen A und B vorzunehmen, wird bei dieser Methode die Größenordnung der Behandlungseffekte dieser Interventionen mit einem gemeinsamen Brückenkomparator verglichen (d. h. AC und BC).

Dies beruht auf der Annahme, dass der Logarithmus der Effektgröße von Medikament A vs. B gleich der Differenz der Logarithmen der Effekte zwischen A vs. C und B vs. C ist. Dies gilt unabhängig von der untersuchten Effektgröße. Die Basisannahme des Modells von Bucher et al. ist, dass die relative Effektivität einer Behandlung in allen Studien des adjustierten indirekten Vergleiches identisch ist.

Der adjustierte indirekte Vergleich konnte für zwei Arten von Endpunkten durchgeführt werden. Für Raten von Ereignissen mit möglichen Wiederholungen, klinisch signifikante Exazerbationen und Exazerbationen die zur Hospitalisierung führen, und für dichotome Endpunkte , Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, kategorisiert nach unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen und tödlichen unerwünschten Ereignissen.

Folgende Methodik wurde für die beiden Arten von Endpunkten angewandt:

- Raten von Ereignissen mit möglichen Wiederholungen (Exazerbationsraten)

  Schritt 1: Der Logarithmus der Exazerbationsrate (=Exazerbationsereignis/Patientenjahre) wurde innerhalb jeder Studie zunächst getrennt für jeden einbezogenen Behandlungsarm berechnet. Das Verhältnis der Exazerbationsraten (ERR=Exacerbation Rate Ratio) für jeden einbezogenen Behandlungsarm im Vergleich zum gemeinsamen Brückenkomparator (z.B. $\mathrm{ERR_{AC}}$ für A vs. C und $\mathrm{ERR_{BC}}$ für B vs C) wird, falls mehrere Studien für eine der zu vergleichenden Behandlungen vorliegen, unter Verwendung einer Random-Effekt Meta-Analyse, wie von DerSimonian und Laird ([40]DerSimonian, Laird 1986) beschrieben, geschätzt. Unter der Annahme, dass die logarithmierte ERR normalverteilt sind, kann der Standardfehler des logarithmierten ERR, soweit er nicht vorliegt, direkt aus dem Konfidenzintervall des ERR-Schätzers berechnet werden.

  Schritt 2: Das ERR des indirekten Vergleichs zwischen der Behandlung A und B kann dann als Verhältnis der beiden ERRs der Vergleiche (A vs. C) und (B vs. C) geschätzt werden.

$$\mathrm{ERR_{AB}}\ (=\lambda_{\mathrm{AB}}) = \frac{\mathrm{ERR_{AC}}(=\lambda_{\mathrm{AC}})}{\mathrm{ERR_{BC}}(=\lambda_{\mathrm{BC}})}$$

  so dass der indirekte Vergleich wie folgt berechnet wird:

$$\log(\lambda_{AB}) = \log(\lambda_{AC}) - \log(\lambda_{BC})$$

Unter der Voraussetzung, dass die ERRs aus unterschiedlichen Studien stammen und deshalb voneinander unabhängig sind, ist die Varianz dieses kombinierten Effekts die Summe der Einzel-Varianzen. Dies gilt ebenso für die Standardfehler:

$$\mathrm{var}(\log(\lambda_{AB})) = \mathrm{var}(\log(\lambda_{AC})) + \mathrm{var}(\log(\lambda_{BC}))$$

$$\mathrm{SE}(\log(\lambda_{AB})) = \sqrt{\mathrm{SE}(\log(\lambda_{AC}))^2 + \mathrm{SE}(\log(\lambda_{BC}))^2}$$

Nach der Berechnung dieser Schätzwerte, werden die logarithmierten ERRs mit einer inversen Transformation wieder in ihre ursprüngliche Größe umgewandelt.

- Dichotome Endpunkte (Patienten mit/ohne mindestens einem Ereignis)

Relatives Risiko

Schritt 1: Das Relative Risiko (RR) wird für jeden einbezogenen Behandlungsarm im Vergleich zum gemeinsamen Brückenkomparator berechnet (z.B. RR_{AC} für A vs. C und RR_{BC} für B vs C). Falls mehrere Studien vorliegen, wird das gemeinsame Relative Risiko meta-analytisch mit Fixed- oder Random Effekten, wie von der Mantel-Haenszel Methode vorgeschlagen. Falls für eine Behandlung nur eine Studie vorliegt wird das Relative Risiko auf Basis der zugehörigen 4-Felder-Tafel abgeleitet – dieses Vorgehen ist in diesem Fall identisch mit der Inversen-Varianz Methode. Die Varianz zwischen den Studien (τ^2) wird wie von DerSimonian und Laird ([40]DerSimonian, Laird 1986) beschrieben, geschätzt. Der Logarithmus des Relativen Risikos wird als normalverteilt angenommen.

Schritt 2: Das Relative Risiko für den indirekten Vergleich zwischen der Behandlung A und B kann dann als Verhältnis der beiden Relativen Risiken aus den Vergleichen (A vs. C) und (B vs. C) geschätzt werden.

$$RR_{AB} = \frac{RR_{AC}}{RR_{BC}}$$

so dass der indirekte Vergleich wie folgt berechnet wird:

$$\log(RR_{AB}) = \log(RR_{AC}) - \log(RR_{BC})$$

Unter der Voraussetzung, dass die Relativen Risiken aus unterschiedlichen Studien stammen und deshalb voneinander unabhängig sind, ist die Varianz dieses kombinierten Effekts die Summe der einzelnen Varianzen. Dies gilt ebenso für die Standardfehler:

$$\mathrm{var}(\log(\mathrm{RR_{AB}})) = \mathrm{var}(\log(\mathrm{RR_{AC}})) + \mathrm{var}(\log(\mathrm{RR_{BC}}))$$

$$\mathrm{SE}(\log(\mathrm{RR_{AB}})) = \sqrt{\mathrm{SE}(\log(\mathrm{RR_{AC}}))^2 + \mathrm{SE}(\log(\mathrm{RR_{BC}}))^2}$$

Nach der Berechnung dieser Schätzwerte, werden die logarithmierten Relativen Risiken mit der inversen Transformation wieder in die ursprüngliche Größe umgewandelt.

Für Studien in denen in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde, können diese Schätzer auf Grund der Nullzellen, oft nicht berechnet werden. In Fällen in denen mindestens eine Nullzelle vorliegt wird ein Mantel-Haenszel Risk Ratio mit einer Kontinuitätskorrektur für den betroffenen Studienarm (TACC=Treatment Arm Continuity Correction) nach Sweeting ([41]Sweeting et al. 2004) durchgeführt. Diese TACC Korrektur ist wie folgt definiert:

$$\mathrm{TCC} = \frac{1}{(\mathrm{R}+1)} \; ; \; \mathrm{CCC} = \frac{\mathrm{R}}{(\mathrm{R}+1)}$$

TCC: Treatment group Continuity Correction; CCC: Control group Continuity Correction; R: Verhältnis der Studienarmgrößen (Behandlungsarm vs. Kontrollarm)

Es gilt TCC + CCC = 1

Im Fall von R=1 (gleiche Anzahl von Patienten Behandlungs- und im Kontrollarm) entspricht die TACC einem Korrekturwert von 0,5.

Studien bei denen in beiden Studienarmen, Behandlungsarm und Kontrollarm, kein Ereignis beobachtet wurde, werden für diese Auswertung ausgeschlossen.

Odds Ratio

Für die Berechnung der Odds Ratios wurde Mantel-Haenszel (MH) Methode verwendet. Falls in einem der Studienarme einer Studie kein Ereignis beobachtet wurde, wird das MH Odds Ratio mit der TACC-Kontinuitätskorrektur berechnet. Falls für den indirekten Vergleich nur zwei Studien vorliegend und in beiden Studien Nullzellen (kein Ereignis in einem Studienarm) auftreten, wurde die Peto-Odds-Ratio-Methode angewandt.

Studien bei denen in beiden Studienarmen, Behandlungsarm und Kontrollarm, kein Ereignis beobachtet wurde, werden für diese Auswertung ausgeschlossen.

Absolute Risikoreduktion

Die absolute Risikoreduktion wird als Differenz der beobachteten Risiken (Anteil der Patienten mit einem Ereignis) in den zu vergleichenden Studienarmen, Behandlungs- und Kontrollarm, berechnet. Falls bei mindestens einer Studie in beiden Studienarmen kein Ereignis beobachtet wurde, wird für die Berechnung des Standardfehlers, und damit auch des Konfidenzintervalls, eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Nullzellen angewendet. Die absolute Risikoreduktion selbst wird auch bei vorliegenden Nullzellen ohne Korrektur berechnet.

Die mit diesen Methoden abgeleiteten Schätzer für die relative Wirksamkeit/Sicherheit weisen in großen Stichproben keine Verzerrung auf, wenn es keine Interaktion zwischen Kovariaten und der Größenordnung des Behandlungseffekts gibt. Bei einem indirekten Vergleich kann die Verteilung der Kovariaten nicht nur zwischen verschiedenen Studien variieren, sondern auch zwischen verschiedenen direkten Vergleichen (d. h. AC und BC).

Homogenität / Heterogenität

Die Homogenität / Heterogenität der Ergebnisse wurde folgendermaßen geprüft:

Die statistische Heterogenität wird mit dem Chi-Quadrat-Test, basierend auf Cochran‘s Q, und der I^2-Statistik bestimmt. Weiter wird die Varianz zwischen den Studien die in Meta-Analysen einbezogen wurden mittels τ^2 geschätzt. Bei der Interpretation des Chi-Quadrat-Tests ist Vorsicht geboten, da er bei Meta-Analysen von Studien mit geringer Fallzahl oder von nur wenigen Studien nur eine geringe Teststärke hat. Deshalb wird zur Bestimmung der statistischen Signifikanz und daher der Heterogenität ein p-Wert von 0,1 als Schwellenwert verwendet.

Die klinische Heterogenität, auch der Direktvergleiche, wird mit Hilfe folgender Parameter bewertet:

- Studiendesign
  - Randomisierung
  - Verblindung
  - Crossover-Design
  - Dauer der Behandlung
  - Einschlusskriterien hinsichtlich Exazerbationshistorie, Asthma Schweregrad und bestehende Asthmatherapie
- Patientencharakteristika bei Baseline
  - Alter
  - Geschlecht
  - Eosinophilenspiegel im Blut

- Asthma Schweregrad
- Exazerbationshistorie
- Bestehende Asthmatherapie: OCS, ICS, LABA und/oder weitere Asthmabegleitmedikation
- FEV_1 % Sollwert

Ergebnisse der Meta-Analysen und Ergebnisse des ITC

Die Ergebnisse der einzelnen Studien (Punktschätzer und 95% Konfidenzintervall) werden zusammen mit den gepoolten Ergebnissen (Punktschätzer, 95% Konfidenzintervall und p-Wert), dem I^2-Wert, dem Schätzer τ^2 für die Varianz zwischen den Studien und dem Ergebnis des Heterogenitätstests präsentiert.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs für die jeweilige Effektgröße werden mit dem Punktschätzer, dem 95% Konfidenzintervall und dem p-Wert dargestellt.

Darüber hinaus werden die Ergebnisse, der Effektschätzer und das dazugehörige 95% Konfidenzintervall, graphisch in einem Forest-Plot dargestellt. Aus diesen Forest-Plots sind die Einzelergebnisse der Studien, die jeweiligen gepoolten Schätzer der Meta-Analyse und das Ergebnis des indirekten Vergleichs abzulesen.

Da die Beschriftungen dieser Graphiken nicht einheitlich in deutscher Sprache ist, wird im Folgenden für die Beschriftungen in englischer Sprache eine deutsche Übersetzung aufgeführt. Es ist zu beachten, dass sich die Abbildungen für die verschiedenen Endpunkte unterscheiden.

Tabelle 4-11: Beschriftung der Abbildung für Ereignisraten

Beschriftung in englischer Sprache	**Beschriftung in deutscher Sprache**
MEPO	Mepolizumab
PLC	Placebo
OMA	Omalizumab
MEPO 100 mg SC	Mepolizumab 100 mg s.c., steht für die Studie MEA115588 (MENSA)
RR	Verhältnis der Raten (Rate Ratio)
LCL	Untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (Lower confidence limit)
UCL	Obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (Upper confidence limit)
Rate Ratio and 95% CL	Verhältnis der Raten und 95% Konfidenzintervall

Beschriftung in englischer Sprache	**Beschriftung in deutscher Sprache**
Favors Intervention	Vorteil für die Intervention
Favors placebo	Vorteil für Placebo
Favors MEPO	Vorteil für Mepolizumab
Favors OMA	Vorteil für Omalizumab
Overall – MEPO/OMA	Gesamtergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs von Mepolizumab und Omalizumab

Tabelle 4-12: Beschriftung der Abbildung bei dichotomen Endpunkten

Beschriftung in englischer Sprache	**Beschriftung in deutscher Sprache**
MEPO	Mepolizumab
PLC	Placebo
OMA	Omalizumab
MEPO 100 mg SC	Mepolizumab 100 mg s.c., steht für die Studie MEA115588 (MENSA)
RR	Relatives Risiko
OR	Odds Ratio
RISK DIFF.	Absolute Risikoreduktion
LCL	Untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (Lower confidence limit)
UCL	Obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls (Upper confidence limit)
RR/OR/RISK DIFF. and 95% CL	Relatives Risiko/Odds Ratio/ Absolute Risikoreduktion und 95% Konfidenzintervall
Favors Intervention	Vorteil für die Intervention
Favors Placebo	Vorteil für Placebo
Favors MEPO	Vorteil für Mepolizumab
Favors OMA	Vorteil für Omalizumab
Overall – MEPO/OMA	Gesamtergebnis des adjustierten indirekten Vergleichs von Mepolizumab und Omalizumab

Verwendung der Computer-Software

Der indirekte Vergleich wurde mit der Software R, Version 3.1.1. und SAS Version 9.3 berechnet. Für die Erstellung der Forest-Plots wurde, SAS Version 9.3, verwendet.

Für die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs durchgeführten Berechnungen sind die Programmcodes, von R und SAS, in Modul 5 zur Verfügung gestellt.

Adjustierter indirekter Vergleich von Mepolizumab 100 mg s.c. mit Omalizumab

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Mepolizumab 100 mg s.c. mit Omalizumab konnte nur ein gemeinsamer Komparator, Placebo zusätzlich zur bestehenden Behandlung (SoC=Standard of Care), identifiziert werden, um folgendes Netzwerk zu etablieren:

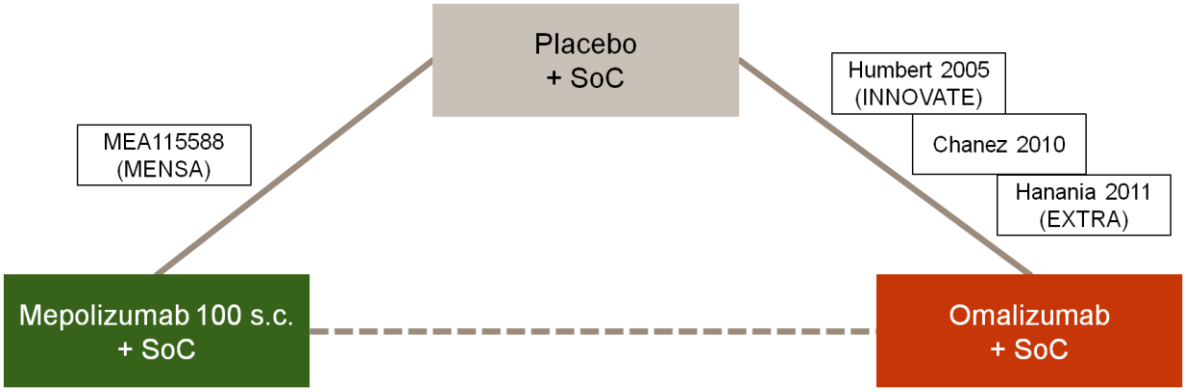


Abbildung 4-9: Netzwerk der Studien für den adjustierten ITC, mit Sensitivitätsanalysen, von Mepolizumab 100 mg s.c. mit Omalizumab

Das Netzwerk beinhaltet bis zu 4 Studien: für Mepolizumab eine Studie, MEA115588 (MENSA); für Omalizumab, je nach untersuchter Population und Endpunkt, die Studien Humbert 2005 (INNOVATE), Chanez 2010 und Hanania 2011 (EXTRA). Die letztgenannte Studie wurde nur für die unten beschriebenen Sensitivitätsanalysen herangezogen.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurde für die eingeschlossene Mepolizumab Studie MEA115588 (MENSA) eine Subpopulation, die ITT-ZVT-OL, ausgewählt, die sowohl mit Mepolizumab wie auch mit Omalizumab behandelt werden könnte. Diese Population besteht aus Patienten die sowohl die Voraussetzungen des Anwendungsgebietes und der ZVT für Mepolizumab, als auch die Voraussetzungen für das Anwendungsgebiet und den Therapiehinweis für Omalizumab erfüllen.

Um den Voraussetzungen des Anwendungsgebietes und der ZVT für Mepolizumab zu entsprechen müssen erwachsene Patienten mit schwerem, refraktärem, eosinophilem Asthma eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium erhalten haben. Darüber hinaus wurden in der Studie MEA115588 (MENSA) mindestens 2

Exazerbationen in den letzten 12 Monaten verlangt. Um den Voraussetzungen für das Anwendungsgebiet ([42]Novartis Pharma 2014) und für den Therapiehinweis zu Omalizumab des G-BA vom 11. November 2010 ([10]Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010) zu entsprechen, müssen die Patienten zusätzlich noch folgende Kriterien erfüllen:

- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen
- reduzierte Lungenfunktion:FEV_1 % Sollwert <80%
- ACQ ≥1
- IgE Spiegel von: 76≤ IgE ≤1500 I.E./ml.

Weitere Kriterien in Bezug auf Körpergewicht, Raucherstatus und ICS-Dosierung gelten durch die Einschlusskriterien der MEA115588 (MENSA) ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) für alle eingeschlossenen Patienten als erfüllt.

Die Selektion einer analogen Subpopulation aus den eingeschlossenen Omalizumab Studien konnte nicht vorgenommen werden, da die patientenindividuellen Studiendatendaten nicht frei verfügbar waren. Entsprechende Anfragen bei den Erstautoren der Primärpublikationen dieser Studien und beim Sponsor über das Portal www.clinicalstudydatarequest.com wurden negativ beschieden oder blieben unbeantwortet ([43]Jenny Wilson 2015; [44]Clinical Study Data Request 2015). Deshalb konnten für Omalizumab nur die publizierten Ergebnisse für die Studienpopulationen im Rahmen des indirekten Vergleichs herangezogen werden.

Konsistenz

Die Konsistenz der Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit Ergebnissen aus direkten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da kein direkter Vergleich zwischen Mepolizumab 100 mg s.c. und Omalizumab vorliegt.

Sensitivitätsanalyse

Als Sensitivitätsanalyse wurde der komplette indirekte Vergleich, für alle dabei untersuchten Endpunkte, mit gelockerten Kriterien für den Einschluss von Studien wiederholt. Für die Sensitivitätsanalysen wurden auch Studien mit Patienten eingeschlossen, für die das Kriterium für die Anzahl der Asthma Exazerbationen auf mindestens eine Asthma Exazerbation in den letzten 12 Monaten gesenkt wurde. Auch wurde mit der ITT-ZVT-Population der Studie MEA115588 (MENSA), die nur die Voraussetzungen des Anwendungsgebietes und der ZVT für Mepolizumab erfüllt, für Mepolizumab eine erweiterte Population verwendet. Von Seiten der Omalizumab Studien wurde, wie auch im primären indirekten Vergleich, die publizierte Evidenz verwendet.

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
Studien zur Pharmakokinetik: Asthma Patienten					
SB-240563/017	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Mepolizumab 250 mg s.c. Placebo
MEA114092 (NCT01366521)	ja	ja	angeschlossen	20 Wochen	Mepolizumab 250 mg s.c. Mepolizumab 125 mg s.c. Mepolizumab 12,4 mg s.c. Mepolizumab 75 mg i.v.
Phase II Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebokontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
SB-240563/006	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 750 mg. i.v. Placebo
Phase III Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebokontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
MEA115588 (NCT01691521)	ja	ja	abgeschlossen	32 Wochen	Mepolizumab 75 mg i.v. Mepolizumab 100 mg. s.c. Placebo
MEA115575 (NCT01691508)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c. Placebo
MEA112997 (NCT01000506)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Mepolizumab 750 mg i.v. Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 75 mg i.v. Placebo
Sonstige Studien bei denen der pharmazeutische Unternehmer beteiligt war					
200862 (NCT02281318)	nein	ja	laufend	24 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c. Placebo
SB-240563/046 (NCT00292877)	ja	nein[a]	abgeschlossen	26 Wochen	Mepolizumab 750 mg i.v.

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
					Placebo i.v.
CRT110184 (ISRCTN75169762)	ja	nein[a]	abgeschlossen	12 Monate	Mepolizumab 750 mg i.v. Placebo i.v.
HO-13-9058	nein	ja	laufend	12 Monate - 1 Jahr	Mepolizumab 100 mg s.c. Omalizumab
204664 (Meta-Analyse von MEA112997, MEA115588, MEA115575 und CRT110184)	nein	ja	laufend	24-52 Wochen	Mepolizumab 100 mg. s.c. Placebo Mepolizumab 750 mg i.v. Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 75 mg i.v. Placebo
MEA117395 (PGx6470)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Mepolizumab 750 mg i.v. Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 75 mg i.v. Placebo
201318 (PGx7530)	nein	ja	abgeschlossen	32 Wochen	Mepolizumab 75 mg i.v. Mepolizumab 100 mg. s.c. Placebo
201810 (NCT02555371)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Placebo Mepolizumab 100 mg s.c.

[a] Bei der Studie handelt es sich um ein „Investigator Initated Trial“, bei dem GSK zwar finanziell beteiligt war; die Rolle und Verantwortung als Sponsor (im Sinne von GCP (Good Clinical Practice)) hat allerdings nicht GSK sondern der Investigator übernommen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Der Studienstatus ist abgebildet zum 02.11.2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
SB-240563/017	E2
MEA114092 (NCT01366521	E3
SB-240563/006	E2
MEA112997 (NCT01000506)	E2
200862 (NCT02281318)	E7
SB-240563/046 (NCT00292877)	E2
CRT110184 (ISRCTN75169762)	E2
HO-13-9058	E5; E3: Indirekter Vergleich von Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab
204664	E2: Es wurde keine Meta-Analyse ausschließlich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mepolizumab 100 mg s.c.) durchgeführt
MEA117395 (PGx6470)	A2
MEA117395 (PGx7530)	A2
201810 (NCT02555371)	E7

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.

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-10 zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den drei Datenbanken 846 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (129) wurden 717 Publikationen einem Titel-/Abstractscreening unterzogen. Aufgrund dieses Screenings wurden 693 Studien ausgeschlossen. Die verbleibenden 24 Publikationen wurden einem Volltextscreening unterzogen. Als Resultat ergaben sich aus der bibliografischen Literaturrecherche 2 relevante Publikationen bzw. 2 relevante Studien.

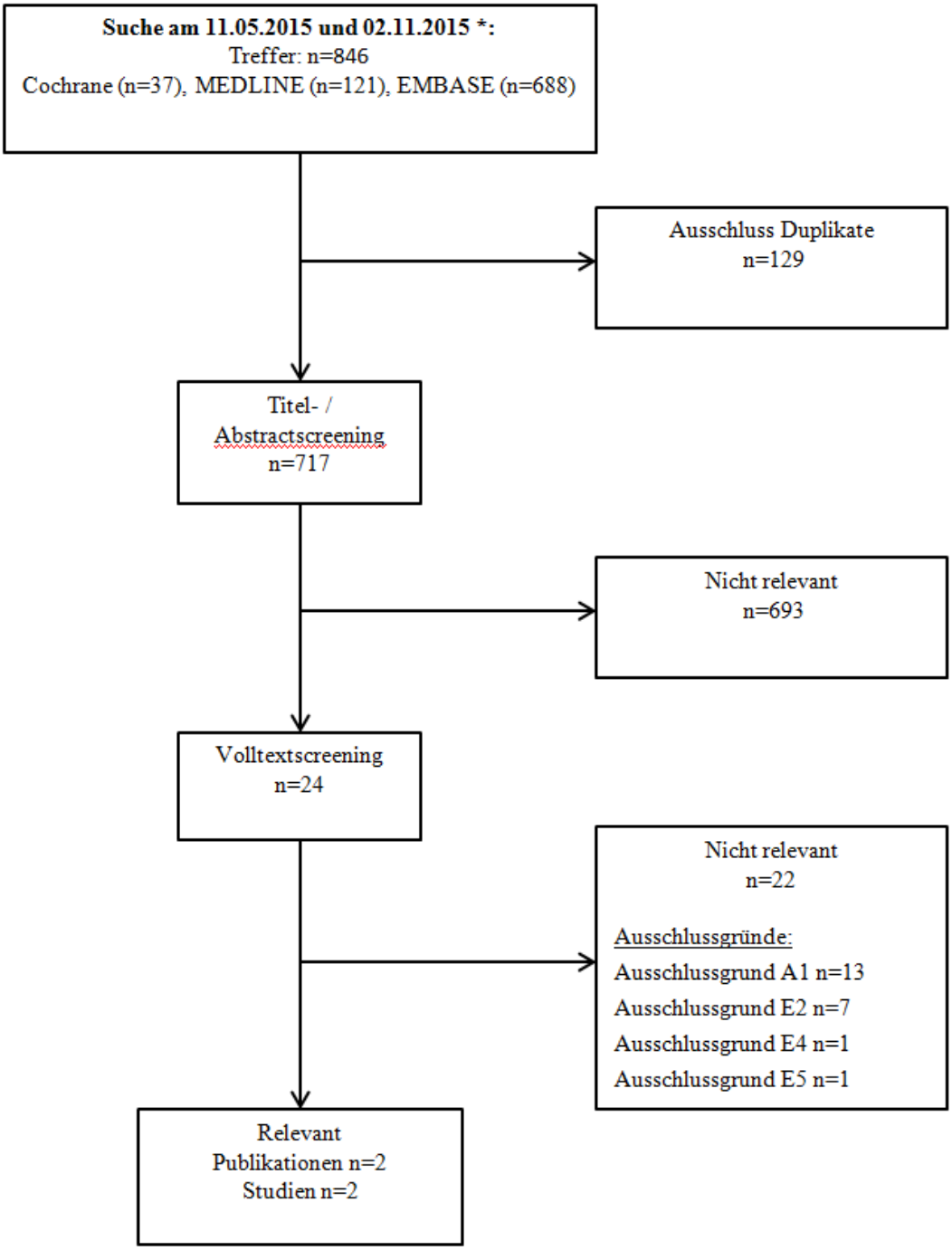


Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Die Literaturrecherchen am 11.05.2015 und 02.11.2015 ergänzen sich gegenseitig. Die Suche am 11.05.2015 wurde für den Zeitraum bis zum 11.05.2015 durchgeführt. Am 02.11.2015 erfolgte eine Aktualisierung für den Zeitraum vom 11.05.2015 bis 02.11.2015.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) 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 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
MEA115588 (MENSA)	clinicaltrials.gov: NCT01691521 ([45]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR: 2012-001251-40 [b] ([46]EU Clinical Trials Register 2012) WHO ICTRP: EUCTR2012-001251-40-BE [b] ([47]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012) NCT01691521 ([48]WHO ICTRP 2015) PharmNet.Bund: 2012-001251-40 [b] ([49]PharmNet Bund 2013) GSK Studienregister: 115588 ([50]GSK Clinical Study Register 2015) ([51]GSK Clinical Study	ja	ja	abgeschlossen

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
	Register 2015) ([31]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) ([52]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ([53]GSK Clinical Study Register 2015)			
MEA115575 (SIRIUS)	clinicaltrials.gov: NCT01691508 ([54]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR: 2012-001497-29 [b] ([55]EU Clinical Trials Register 2012) WHO ICTRP: EUCTR2012-001497-29-GB [b] ([56]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014) NCT01691508 ([57]WHO ICTRP 2015) PharmNet.Bund: 2012-001497-29 [b] ([58]PharmNet Bund 2013) GSK Studienregister: 115575 ([59]GSK Clinical Study Register 2015) ([60]GSK Clinical Study Register 2015) ([32]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) ([61]GlaxoSmithKline (GSK) 2013) ([53]GSK Clinical Study Register 2015)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Da für diesen Studienregistereintrag weder Ergebnisse noch ein Hinweis auf eine externe Publikation vorhanden waren, wurde dieser aufgrund des Einschlusskriteriums E7 im Rahmen der Studienregistersuche ausgeschlossen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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.

Der Studienstatus ist zum 02.11.2015 abgebildet.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften 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 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
placebokontrolliert						
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	nein	ja [f] ([62]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ([63]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015)	ja clinicaltrials.gov: NCT01691521 ([45]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR: 2012-001251-40 [d] ([46]EU Clinical Trials Register 2012)	ja[e,f] ([64]Ortega et al. 2014); ([65]Ortega et al. 2015); ([66]Ortega et al. 2014); ([67]Ortega et al. 2014)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
					WHO ICTRP: EUCTR2012-001251-40-BE [d] ([47]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012) NCT01691521 ([48]WHO ICTRP 2015) PharmNet.Bund: 2012-001251-40 [d] ([49]PharmNet Bund 2013) GSK Studienregister: 115588 ([50]GSK Clinical Study Register 2015) ([51]GSK Clinical Study Register 2015) ([31]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) ([52]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ([53]GSK Clinical Study Register 2015)	
MEA115575 (SIRIUS)	ja	ja	nein	ja ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014)	ja clinicaltrials.gov: NCT01691508 ([54]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR: 2012-001497-29 [d] ([55]EU Clinical Trials Register 2012) WHO ICTRP:	ja[e] ([68]Bel et al. 2014); ([69]Bel et al. 2014)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
					EUCTR2012-001497-29-GB [d] ([56]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014) NCT01691508 ([57]WHO ICTRP 2015) PharmNet.Bund: 2012-001497-29 [d] ([58]PharmNet Bund 2013) GSK Studienregister: 115575 ([59]GSK Clinical Study Register 2015) ([60]GSK Clinical Study Register 2015) ([32]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) ([61]GlaxoSmithKline (GSK) 2013) ([53]GSK Clinical Study Register 2015)	

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Da für diesen Studienregistereintrag weder Ergebnisse noch ein Hinweis auf eine externe Publikation vorhanden waren, wurde dieser aufgrund des Einschlusskriteriums E7 im Rahmen der Studienregistersuche ausgeschlossen.

e: Primärliteratur

f: In der ursprünglichen Analyse wurden drei Exazerbationen im Mepolizumab-Arm nicht berücksichtigt. Dieser Fehler wurde mit Amendment 2 korrigiert. Aus Gründen der Transparenz werden alle Studienberichte und

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Publikationen, die in diesem Zusammenhang relevant sind, in der obigen Tabelle aufgeführt. Im Rahmen der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche wird nur die folgende Publikation als relevant eingestuft: ([64]Ortega et al. 2014)						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
MEA115588 (MENSA)	Randomisierte, doppelblinde, double-dummy, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Studie	Patienten mit diagnostiziertem eosinophilem Asthma oder einer hohen Wahrscheinlichkeit dafür Alter ≥12 Jahre Gewicht ≥45 kg Regelmäßige Behandlung mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 (OCS Erhaltungstherapie optional) Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation, neben ICS, für mindestens 3 Monate in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 FEV_1: Alter ≥18 Jahren: FEV_1 % Sollwert <80% (Pre-Bronchodilatator) zu Visite V1; Alter 12-17 Jahren: FEV_1 % Sollwert <90% (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV_1:FVC Ratio <0,8 zur Visite V1 ≥2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite V1, die trotz hoch dosierten ICS mit systemischen OCS behandelt werden mussten.	Placebo i.v. und Placebo s.c. (n=193) Mepolizumab 75 mg i.v. und Placebo s.c. (n=193) Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo i.v. (n=194)	Run-in: 1-6 Wochen Behandlung: 32 Wochen Follow-Up Visite: 12 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (nur für Patienten, die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen)	119 Studienzentren in 16 Ländern: Argentinien (7), Australien (3), Belgien (4), Kanada (10), Chile (3), Frankreich (8), Deutschland (10), Italien (8), Japan (18), Südkorea (11), Mexiko (1), Russland (4), Spanien (5), Ukraine (5), UK (4), USA (18) Studienzeitraum: 10/2012 – 01/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma – Exazerbationen <u>Sekundäre Endpunkte: Asthma:</u> Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die eine Hospitalisierung erfordern Notfallmedikation, Asthma Symptom Score, SGRQ, ACQ, BDI Unerwünschte Ereignisse Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MEA115575 (SIRIUS)	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Studie	Diagnose von eosinophilem Asthma oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von eosinophilem Asthma Alter ≥12 Jahre Gewicht ≥45 kg Bedarf an regelmäßiger Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in den letzten 6 Monaten vor Visite 1 und einer stabilen OCS-Dosis in den letzten 4 Wochen vor Visite 1. Die Dosierung an Visite 1 muss 5,0 bis 35 mg/Tag Prednison oder Äquivalent betragen. Regelmäßige Behandlung (gut dokumentiert) mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation für mindestens 3 Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation.	Mepolizumab 100 mg s.c. (n=69) Placebo s.c. (n=66)	Run-in: 3-10 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 8 Wochen (nur für Patienten, die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen)	38 Studienzentren in 10 Ländern: Deutschland (8), Frankreich (5), Tschechische Republik (5), USA (5)), UK (4), Australien (3), Kanada (3), Niederlande (2), Polen (2), Mexiko (1) Studienzeitraum: 10/2012 – 12/2013	Primärer Endpunkt: Prozentuale OCS-Reduktion Sekundäre Endpunkte: OCS-Reduktion – Responder (auf ≤5 mg/Tag, ≥50%, 100%), Mediane prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis Weitere Endpunkte: Asthma Exazerbationen Notfallmedikation, Asthma Symptom Score, SGRQ, ACQ, BDI, MOS Unerwünschte Ereignisse Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; [15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014)						

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

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	Behandlungsarm 3	Vorbehandlung Begleitmedikation
MEA115588 (MENSA)	Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c. alle 4 Wochen	Placebo i.v. + Mepolizumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen	Placebo i.v. + Placebo s.c.	Vorbehandlung mit hochdosiertem ICS und mindestens einer zusätzlichen Kontrollmedikation. Albuterol/Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt und wurde zur Verfügung gestellt. Zusätzliche Asthma Medikamente wie Theophyllin und Antileukotriene waren als Begleitmedikation, unter der Bedingung, dass sie in den drei Monaten vor der Randomisierung regelmäßig eingenommen wurden, zulässig. OCS war bei Bedarf als Begleitmedikation erlaubt
MEA115575 (SIRIUS)	Mepolizumab 100 mg s.c.	Placebo s.c.		Vorbehandlung mit OCS, hochdosiertem ICS und mindestens einer zusätzlichen Kontrollmedikation. OCS-Titration: Dem Behandlungszeitraum ging eine drei- bis achtwöchige Optimierungsphase voraus, während der die Patienten auf die niedrigste effektive OCS-Dosierung eingestellt wurden. Diese wurde in den letzten zwei Wochen der Optimierungs- und den ersten 4 Wochen der Behandlungsphase (während der Einführung der Studienmedikation) konstant gehalten. Anschließend erfolgte eine 16-wöchige Studienphase während der eine Veränderung der OCS-Dosierung nach den für diese Phase im Protokoll vorgegebenen Regeln stattfand. Während der Erhaltungsphase von vier Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation fanden keine weiteren Änderungen der OCS-Dosierung mehr statt. Albuterol/Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt und wurde zur Verfügung gestellt. Zusätzliche Asthma Medikamente wie Theophyllin und Antileukotriene waren als Begleitmedikation, unter der Bedingung, dass sie in den drei Monaten vor der Randomisierung regelmäßig eingenommen wurden, zulässig.
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Kap 4.5; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Kap. 4.5				

Für die Nutzenbewertung werden die Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) herangezogen. Auf den Daten dieser pivotalen Studien, sowie auf den Daten der Studie MEA112997 (DREAM), beruht die Entscheidung der EMA für die Zulassung von Mepolizumab.

Die Studie MEA112997 (DREAM) wird nicht als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen, da die Intervention (Mepolizumab 75 mg i.v.) in dieser Studie nicht mit der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffes (Mepolizumab 100 mg s.c.) übereinstimmt.

Die Interventionen in den eingeschlossenen Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) entsprechen der zugelassenen Darreichungsform und die Studienpopulationen der beiden Studien stimmen weitestgehend mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet überein.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden die Primärpublikationen der beiden pivotalen Studien identifiziert. Diese Publikationen beziehen sich auf die ITT-Population und sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Stattdessen werden, wie im Abschnitt 4.2.5.2.1 und im Folgenden detailliert beschrieben, Auswertungen der ITT-ZVT-Population zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zur Bewertung des Nutzens bzw. Zusatznutzens wird für beide pivotalen Zulassungsstudien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) jeweils eine Subpopulation herangezogen, die die vorgegebenen Kriterien hinsichtlich der ZVT erfüllt. Für die MEA115588 (MENSA) wird dazu zunächst der Behandlungsarm ausgeschlossen bei dem die Intervention (Mepolizumab 75 mg i.v.) nicht mit der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffes (Mepolizumab 100 mg s.c.) entspricht. Im Weiteren werden Patienten ausgeschlossen die die Vorgaben der ZVT nicht erfüllen. Dies sind Patienten die keine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) erhalten haben, sondern z.B. nur ICS oder nur LABA mit weiteren anderen Asthmamedikationen erhalten haben. Desweiteren werden jugendliche Patienten (Alter <18), die nicht durch die EMA-Zulassung abgedeckt werden, ausgeschlossen. Schließlich werden noch Patienten ausgeschlossen, die – in Verletzung des Studienprotokolls - weniger als 2 Exazerbationen im Vorjahr aufwiesen oder die Einschlusskriterien für den Eosinophilenspiegel im Blut (≥150 Zellen/mcl bei Screening oder ≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Screening) nicht erfüllten.

Die resultierende Population die gemäß den Vorgaben der ZVT behandelt und für diese Nutzenbewertung herangezogen wurde, wird innerhalb dieses Dossiers als „ITT-ZVT-Population“ bezeichnet. In den folgenden Flussdiagrammen wird die Auswahl der Patienten für die ITT-ZVT für die beiden relevanten Studien, MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS), detailliert dargestellt.

MEA115588 (MENSA)

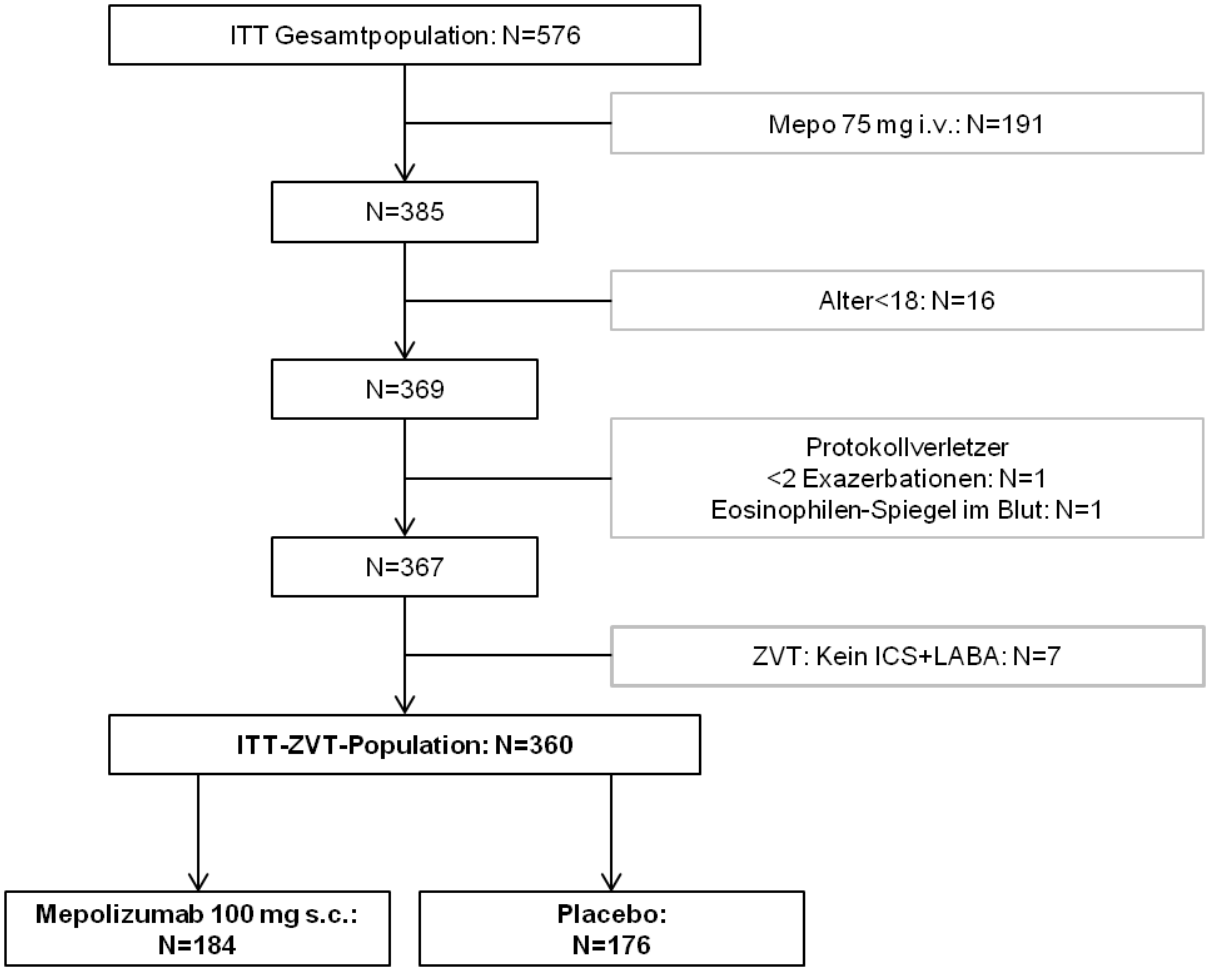


Abbildung 4-11: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie MEA115588 (MENSA) für die ITT-ZVT-Population ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 30.040)

MEA115575 (SIRIUS)

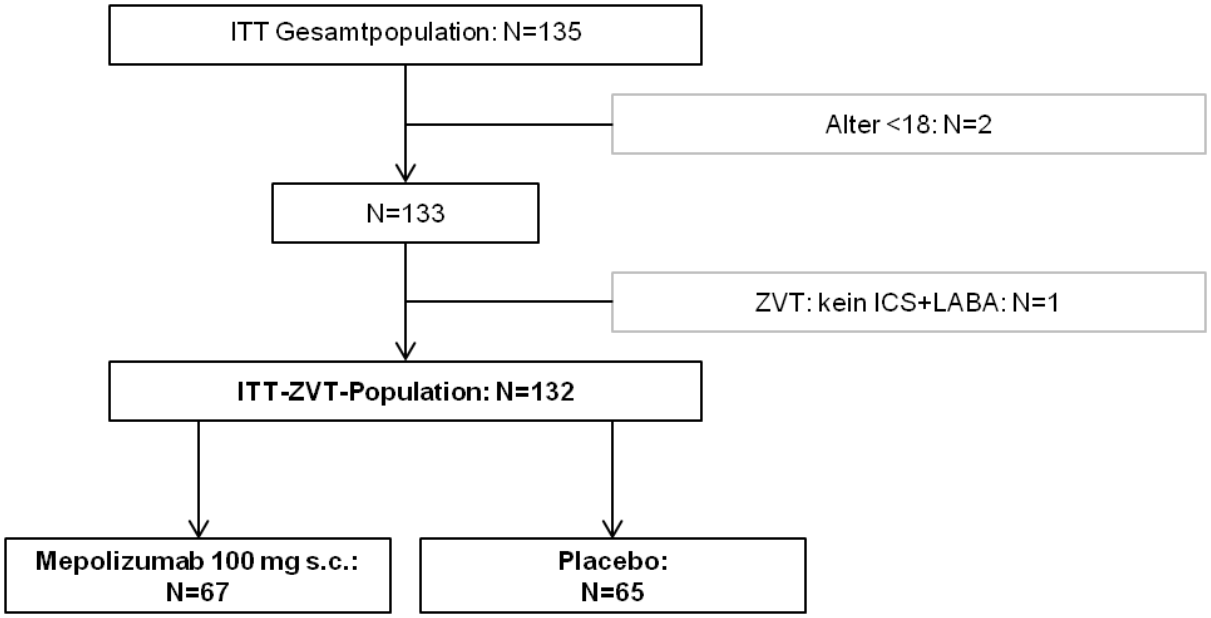


Abbildung 4-12: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie MEA115575 (SIRIUS) für die ITT-ZVT-Population ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 30.021)

Insgesamt wurden 25 (6,5%) Patienten der ITT-Population aus den relevanten Behandlungsarmen der Studie MEA115588 (MENSA) und 3 (2,2%) Patienten der ITT-Population der Studie MEA115575 (SIRIUS) von der ITT-ZVT-Population ausgeschlossen.

Im weiteren Dossier werden jeweils die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt. Spezifische, für das Dossier erstellte Auswertungen wie Subgruppenanalysen wurden jedoch nur für die zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogene ITT-ZVT-Population durchgeführt.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Alter**				**Geschlecht**		**BMI**	**Region**	
		Jahre **Mittelwert (SD)**	**<65 Jahre** **n (%)**	**≥65 Jahre** **n (%)**	**12-17 Jahre** **n (%)**	**Männlich** **n (%)**	**Weiblich** **n (%)**	**kg/m2** **Mittelwert (SD)**	**EU** **n (%)**	**Rest der Welt** **n (%)**
MEA115588 (MENSA) **ITT**										
Placebo	191	49,2 (14,26)	165 (86)**	26 (14)	9 (5)	84 (44)	107 (56)	28,04 (5,588)	90 (47)*	101 (53)**
Mepolizumab 75 mg i.v.	191	50,0 (14,03)	167 (87)**	24 (13)	9 (5)	85 (45)	106 (55)	27,68 (5,682)	89 (47)*	102 (53)**
Mepolizumab 100 mg s.c.	194	51,2 (14,55)	164 (85)**	30 (15)	7 (4)	78 (40)	116 (60)	27,60 (6,214)	91 (47)*	103 (53)**
MEA115588 (MENSA) **ITT-ZVT**										
Placebo	176	50,8 (12,42)	151 (86)	25 (14)	0**	77 (44)	99 (56)	28,37 (5,634)	83 (47)	93 (53)
Mepolizumab 100 mg s.c.	184	52,4 (12,86)	156 (85)	28 (15)	0**	74 (40)	110 (60)	27,79 (6,182)	90 (49)	94 (51)
MEA115575 (SIRIUS) **ITT**										
Placebo	66	49,9 (10,30)	60 (91)**	6 (9)	0	36 (55)	30 (45)	29,52 (6,047)	48 (73)*	18 (27)*
Mepolizumab 100 mg s.c.	69	49,8 (14,10)	61 (88)**	8 (12)	2 (3)	25 (36)	44 (64)	27,84 (5,895)	50 (72)*	19 (28)*
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-ZVT**										
Placebo	65	49,8 (10,30)	59 (91)	6 (9)	0**	36 (55)	29 (45)	29,49 (6,087)	48 (74)	17 (26)
Mepolizumab 100 mg s.c.	67	50,8 (13,01)	59 (88)	8 (12)	0**	24 (36)	43 (64)	27,83 (5,931)	49 (73)	18 (27)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung);

*Prozentsätze basieren auf eigenen Berechnungen; **Eigene Berechnungen

Quellen:([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 5.11, 6.10; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014: Tabelle 5.12, 6.08;([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.001; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.001

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Lungenfunktion (FEV_1) zu Baseline**				**ACQ-5 zu Baseline**	
		Pre-Bronchodilatator FEV_1 (ml) **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) ≤60%** **n (%)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) >60%** **n (%)**	**n (%)**	**Mittelwert (SD)**
MEA115588 (MENSA) **ITT**							
Placebo	191	1860,0 (630,78)	62,4 (18,08)	96 (50)*	95 (50)**	186 (97)*	2,28 (1,189)
Mepolizumab 75 mg i.v.	191	1859,8 (701,96)	61,4 (18,27)	90 (47)*	101 (53)**	182 (95)*	2,12 (1,127)
Mepolizumab 100 mg s.c.	194	1729,6 (659,20)	59,3 (17,55)	105 (54)*	89 (46)**	191 (98)*	2,26 (1,273)
MEA115588 (MENSA) **ITT-ZVT**							
Placebo	176	1822,0 (609,04)	61,1 (17,46)	94 (53)*	82 (47)*	171 (97)*	2,31 (1,199)
Mepolizumab 100 mg s.c.	184	1704,7 (635,89)	58,5 (16,93)	101 (55)*	83 (45)*	182 (99)*	2,26 (1,275)
MEA115575 (SIRIUS) **ITT**							
Placebo	66	2004,7 (822,28)	57,8 (18,54)	NB	NB	66 (100)*	1,99 (1,175)
Mepolizumab 100 mg s.c.	69	1897,1 (660,17)	59,6 (17,04)	NB	NB	69 (100)*	2,15 (1,268)
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-ZVT**							
Placebo	65	2026,8 (808,74)	58,4 (18,09)	34 (52)*	31 (48)*	65 (100)*	1,99 (1,184)
Mepolizumab 100 mg s.c.	67	1875,7 (657,82)	59,1 (16,86)	33 (49)*	34 (51)*	67 (100)*	2,14 (1,281)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung); NB=nicht berichtet;

*Prozentsätze basieren auf eigenen Berechnungen; **Eigene Berechnungen

Quellen:([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 5.22, 6.08, 6.56; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014: Tabelle 5.23, 6.49; ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.004, 30.005, 30.012; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.004, 30.005, 30.012

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Begleittherapie (vor der Run-in-Phase)**		**Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening**						
		Tiotropium* n (%)**	**Theophyllin n (%)**	**0 n (%)**	**1 n (%)**	**2 n (%)**	**3 n (%)**	**4 n (%)**	**>4 n (%)**	**Mittelwert (SD)**
MEA115588 (MENSA) ITT										
Placebo	191	25 (13)**	31 (16)	0**	1 (<1)	89 (47)	46 (24)	22 (12)	33 (17)	3,6 (2,75)
Mepolizumab 75 mg i.v.	191	29 (15)**	27 (14)	0**	0	82 (43)	47 (25)	26 (14)	36 (19)	3,5 (2,20)
Mepolizumab 100 mg s.c.	194	31 (16)	34 (18)	0**	0	74 (38)	48 (25)	28 (14)	44 (23)	3,8 (2,74)
MEA115588 (MENSA) ITT-ZVT										
Placebo	176	24 (14)	28 (16)	0**	0**	82 (47)	45 (26)	18 (10)	31 (18)	3,5 (2,73)
Mepolizumab 100 mg s.c.	184	31 (17)	31 (17)	0**	0**	70 (38)	45 (24)	28 (15)	41 (22)	3,8 (2,75)
MEA115575 (SIRIUS) ITT										
Placebo	66	13 (20)**	9 (14)	10 (15)	11 (17)	14 (21)	11 (17)	11 (17)	9 (14)	2,9 (2,76)
Mepolizumab 100 mg s.c.	69	13 (19)	10 (14)	12(17)	11 (16)	9 (13)	9 (13)	14 (20)	14 (20)	3,3 (3,39)
MEA115575 (SIRIUS) ITT-ZVT										
Placebo	65	12 (18)	9 (14)	10 (15)	11 (17)	14 (22)	11 (17)	11 (17)	8 (12)	2,8 (2,71)
Mepolizumab 100 mg s.c.	67	13 (19)	9 (13)	12 (18)	11 (16)	9 (13)	9 (13)	13 (19)	13 (19)	3,3 (3,43)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung);

*Prozentsätze basieren auf eigenen Berechnungen; **Eigene Berechnungen; *** umfasst sowohl Tiotropium als auch Tiotropiumbromid

Quellen:([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 5.19, 5.23; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014: Tabelle 5.20, 5.24; ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.003, 30.007; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.003, 30.007

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Dauer der Asthma Erkrankung**	**Eosinophilenspiegel im Blut Einschlusskriterien**		**Eosinophilenspiegel im Blut bei Baseline**		
		Jahre Mittelwert (SD)	**≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Screening n (%)**	**≥150 Zellen/mcl bei Screening n (%)**	**n (%)**	**<300 Zellen/mcl n (%)**	**≥300 Zellen/mcl n (%)**
MEA115588 (MENSA) **ITT**							
Placebo	191	19,5 (14,61)	121 (63)	167 (87)	189 (99)*	83 (44)**	106 (56)**
Mepolizumab 75 mg i.v.	191	19,8 (14,02)	130 (68)	155 (81)	188 (98)*	86 (46)**	102 (54)**
Mepolizumab 100 mg s.c.	194	20,5 (12,89)	146 (75)	155 (80)	192 (99)*	92 (48)**	100 (52)**
MEA115588 (MENSA) **ITT-ZVT**							
Placebo	176	20,2 (14,98)	115 (65)	155 (88)	175 (99)**	75 (43)*	100 (57)*
Mepolizumab 100 mg s.c.	184	21,0 (12,96)	139 (76)	147 (80)	182 (99)**	86 (47)*	96 (53)*
MEA115575 (SIRIUS) **ITT**							
Placebo	66	20,1 (14,37)	42 (64)	60 (91)	66 (100)*	38 (58)**	28 (42)**
Mepolizumab 100 mg s.c.	69	17,4 (11,79)	50 (72)	61 (88)	69 (100)*	33 (48)**	36 (52)**
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-ZVT**							
Placebo	65	20,1 (14,48)	41 (63)	59 (91)	65 (100)**	37 (57)*	28 (43)*
Mepolizumab 100 mg s.c.	67	17,5 (11,95)	48 (72)	59 (88)	67 (100)**	33 (49)*	34 (51)*

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)

*Prozentsätze basieren auf eigenen Berechnungen; **Eigene Berechnungen

Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 5.18, 6.72; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014: Tabelle 5.19, 6.58; ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.002, 30.031; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.002, 30.020

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**OCS Gebrauch zu Baseline**										
		n (%)	**<7,5 mg/Tag n (%)**	**≥7,5 – <15 mg/Tag n (%)**	**≥15 – <30 mg/Tag n (%)**	**≥30 mg/Tag n (%)**	**Fehlende Werte n (%)**	**5 - <10 mg/Tag n (%)**	**10 - <15 mg/Tag n (%)**	**≥15 mg/Tag n (%)**	**n (%) / Mittelwert (SD)**	
MEA115588 (MENSA) **ITT**												
Placebo	191	44 (23)*	13 (30)*	17 (39)*	8 (18)*	5 (11)*	1 (2)**	NB	NB	NB	43 (23)*	15,1 (14,90)
Mepolizumab 75 mg i.v.	191	48 (25)*	16 (33)*	15 (31)*	7 (15)*	6 (13)*	4 (8)**	NB	NB	NB	44 (23)*	12,0 (9,27)
Mepolizumab 100 mg s.c.	194	52 (27)*	22 (42)	13 (25)	12 (23)	5 (10)	0**	NB	NB	NB	52 (27)*	12,6 (11,05)
MEA115588 (MENSA) **ITT-ZVT**												
Placebo	176	43 (24)*	13 (30)*	16 (37)*	8 (19)*	5 (12)*	1 (2)**	NB	NB	NB	42 (24)*	15,2 (15,08)
Mepolizumab 100 mg s.c.	184	50 (27)*	21 (42)	13 (26)	11 (22)	5 (10)	0**	NB	NB	NB	50 (27)*	12,5 (11,08)
MEA115575 (SIRIUS) **ITT**												
Placebo	66	66 (100)*	NB	NB	NB	NB	NB	17 (26)	22 (33)	27 (41)	66 (100)*	13,2 (6,26)
Mepolizumab 100 mg s.c.	69	69 (100)*	NB	NB	NB	NB	NB	22 (32)	28 (41)	19 (28)	69 (100)*	12,4 (7,17)
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-ZVT**												
Placebo	65	65 (100)*	NB	NB	NB	NB	NB	17 (26)	22 (34)	26 (40)	65 (100)*	13,2 (6,31)
Mepolizumab 100 mg s.c.	67	67 (100)*	NB	NB	NB	NB	NB	22 (33)	26 (39)	19 (28)	67 (100)*	12,4 (7,27)

NB=Nicht berichtet; SD=Standard Deviation (Standardabweichung)

*Prozentsätze basieren auf eigenen Berechnungen; **Eigene Berechnungen

Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 5.18, Tabelle 6.11; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014: Tabelle 5.19; ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.002, 31.029; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.002

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

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

Aufgrund der im Kapitel 4.2.5.3 im Detail aufgeführten Unterschiede in der Zielsetzung (Exazerbationsreduktion vs. OCS-Reduktion) der beiden Studien, der Unterschiede in den Patientenpopulationen (Exazerbationshistorie aber kein regelmäßiger Gebrauch von OCS in MEA115588 (MENSA) vs. keine Exazerbationshistorie aber regelmäßiger OCS-Gebrauch in MEA115575 (SIRIUS) und den Unterschieden in der Intervention (Gabe von Placebo bzw. Mepolizumab versus Gabe von Placebo bzw. Mepolizumab und Reduktion der OCS-Dosis) nötig machte, wird die Durchführung von Meta-Analysen sowohl aus methodischen als auch aus medizinischen Gründen als nicht sinnvoll erachtet.

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

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.

Die für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungen basieren auf den ITT-ZVT-Populationen (s. Abschnitt 4.3.1.2.1). Insgesamt wurden 25 (6,5%) Patienten der ITT-Population aus den relevanten Behandlungsarmen der Studie MEA115588 (MENSA) und 3 (2,2%) Patienten der ITT-Population der Studie MEA115575 (SIRIUS) von der ITT-ZVT-Population ausgeschlossen.

Da nicht davon auszugehen ist, dass diese geringe Reduktion von ITT- zur ITT-ZVT-Population einen substanziellen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, wird hier auf eine getrennte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die beiden Populationen (ITT-Population, ITT-ZVT-Population) verzichtet. Die Aussagen zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beziehen sich auf die ITT-ZVT-Population.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MEA115588 (MENSA)

Die Studie MEA115588 (MENSA) ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, double-dummy, placebokontrollierte parallele Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

Im Studienzentrum 099243 wurden einige Beurteilungen von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen. Es handelt sich hierbei jedoch nur um insgesamt 5 (<1%) Patienten. Eine zusätzlich durchgeführte Analyse für den primären Endpunkt, in der das Studienzentrum 099243 ausgeschlossen wurde, zeigte sehr ähnliche Ergebnisse.

Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

MEA115575 (SIRIUS)

Die Studie MEA115575 (SIRIUS) ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte parallele Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Asthma Exazerbation (Jahresrate)	Asthma Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	OCS-Reduktion	Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	ja	nein	ja
MEA115575 (SIRIUS)	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)	Asthma Symptom Score	SGRQ	ACQ-5	MOS-Schlafskala	BDI-II
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	ja	ja	nein	ja
MEA115575 (SIRIUS)	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	ja	ja
MEA115575 (SIRIUS)	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind

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

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

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

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

Um eine Konsistenz der Darstellung der Studienergebnisse von MENSA und SIRIUS im vorliegenden Dossier zu den entsprechenden Publikationen und Berichten der EMA zu gewährleisten, wurde im folgenden die Kurz-Bezeichnungsweise „Mepolizumab 100 mg s.c“ bzw. „Placebo“ gewählt, obwohl bei beiden Behandlungsgruppen Mepolizumab 100 mg s.c. bzw. Placebo zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT verabreicht wurde. Weitere Einzelheiten zur Anwendung der ZVT in beiden pivotalen Studien finden sich in Kapitel 3.1.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt: 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 4-22: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Der Endpunkt Mortalität wurde bei Teilnahme an der Open-Label Extension Studie MEA115661 von Baseline (Woche 0) bis V10 (Woche 32) und bei Nichtteilnahme von Baseline (Woche 0) bis zur Follow-Up-Visite (Woche 40) erhoben.
MEA115575 (SIRIUS)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Der Endpunkt Mortalität wurde bei Teilnahme an der Open-Label Extension Studie MEA115661 von Baseline (Woche 0) bis V9 (Woche 24) und bei Nichtteilnahme von Baseline (Woche 0) bis zur Follow-Up-Visite (Woche 32) erhoben.

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Mortalität – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Gesamtmortalität, n(%)	0	1 (<1)
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Gesamtmortalität, n (%)	0	1 (2)
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 7.12; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014: Tabelle 7.13			

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT–ZVT-Population

Studie	**Ergebnisse für Mortalität – ITT–ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Tödliches UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	1 (<1)
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Tödliches UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	1 (2)
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.003 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.003			

ITT-ZVT-Population

In den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ist der Anteil der Patienten mit tödlichen UEs in dem Behandlungsarmen Placebo sehr gering. In dem Behandlungsarm Mepolizumab sind keine tödlichen UEs aufgetreten.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

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 Endpunkte zu Asthma Exazerbationen – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (i.v. oder orale) von mindestens 3 Tagen ist hier für alle Studienteilnehmer erforderlich. Bei Studienteilnehmern die dauerhaft mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, ist eine Behandlung mit mindestens der doppelten Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis für mindesten 3 Tage Voraussetzung. Klinisch signifikante Exazerbationen wurden durch den Prüfarzt im eCRF dokumentiert und mit Hilfe des eDiary verifiziert, um zu bestätigen, dass eine Exazerbation mit folgenden Parametern assoziiert war: • Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts • Erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation • Vermehrtes nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen für die Notfallmedikation benötigt wird Falls eine klinisch signifikante Exazerbation nicht mit mindestens einem der aufgeführten Parameter in Verbindung gebracht werden konnte, wurde diese nicht als eine im Studienprotokoll definierten Exazerbation bezeichnet, sondern als vom Prüfarzt definierte Exazerbation. In der Analyse wurden alle klinisch signifikanten Exazerbationen, die zwischen Baseline (Woche 0) und V10 (Woche 32) auftraten, berücksichtigt. Falls zwei Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt: • Klinisch signifikante Exazerbationen • Klinisch signifikante Exazerbationen die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern • Klinisch signifikante Exazerbationen die Hospitalisierung erfordern Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen.
MEA115575 (SIRIUS)	Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden erforderte. Eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (i.v. oder orale) mit mindestens der doppelten Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis für mindesten 3 Tage ist hierfür Voraussetzung. Klinisch signifikante Exazerbationen wurden durch den Prüfarzt im eCRF dokumentiert und mit Hilfe des eDiary verifiziert um zu bestätigen, dass eine Exazerbation mit folgenden Parametern assoziiert war: • Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts • Erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation • Vermehrtes nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen für die Notfallmedikation benötigt wird

	Falls eine klinisch signifikante Exazerbation nicht mit mindestens einem der aufgeführten Parameter in Verbindung gebracht werden konnte, wurde diese nicht als eine im Studienprotokoll definierten Exazerbation bezeichnet, sondern als vom Prüfarzt definierte Exazerbation. Falls zwei Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. In der Analyse wurden alle klinisch signifikanten Exazerbationen, die zwischen Baseline (Woche 0) und V9 (Woche 24) auftraten, berücksichtigt. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt: • Klinisch signifikante Exazerbationen • Klinisch signifikante Exazerbationen die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern • Klinisch signifikante Exazerbationen die Hospitalisierung erfordern Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines Poisson Modells unter Berücksichtigung von Kovariablen.

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbation (Jahresrate) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen (Jahresrate) in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

4.3.1.3.1.2.1.1 Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	64 (33)	105 (55)
	Anzahl der Ereignisse, n	116	216
	Exazerbation Jahresrate	0,83	1,74
	Rate Ratio	0,47	
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 0,64)	
	p-Wert [2]	<0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation [2] Der p-Wert wird bei Adjustierung für multiples Testen in der Studienauswertung als signifikant betrachtet	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	29 (42)	45 (68)
	Anzahl der Ereignisse, n	47	68
	Exazerbation Jahresrate	1,44	2,12
	Rate Ratio	0,68	
	95% Konfidenzintervall	(0,47; 0,99)	
	p-Wert	0,042	
	statistische Methodik	Poisson Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-	

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population**	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation	
Quellen:	([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 6.01, Tabelle 6.04; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.19, Tabelle 6.21	

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	62 (34)	99 (56)
	Anzahl der Ereignisse, n	114	205
	Exazerbation Jahresrate	0,84	1,76
	Rate Ratio	0,48	
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 0,65)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	28 (42)	45 (69)
	Anzahl der Ereignisse, n	45	68
	Exazerbation Jahresrate	1,41	2,14
	Rate Ratio	0,66	
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 0,96)	
	p-Wert	0,030	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation	

Studie	Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31,001, Tabelle 31.002 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.013, Tabelle 31.014		

ITT-ZVT-Population

In beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt jeweils eine niedrigere Exazerbation Jahresrate (Klinisch signifikante Exazerbationen) für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Beide Studien zeigen einen statistisch signifikanten ($p<0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Ergebnis der Sensitivitätsanalyse – MEA115588 (MENSA)

Für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen wurden folgende Sensitivitätsanalysen im Analyseplan der Studie MEA11558 (MENSA) ([29]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) geplant und im Studienbericht ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) dargestellt:

1. Analyse basierend auf den Daten der Per-Protocol-Population
2. Analyse basierend auf den Daten der ITT-Population (analysed as randomised)
3. Analyse basierend auf vom Prüfarzt definierte Exazerbationen
4. Alternative statistische Modelle
    - 4.1 Poisson Regression
    - 4.2 Andersen-Gill Modell

5. Imputationsmethoden
    - 5.1 Unconditional Reference
    - 5.2 Jump to Reference (J2R)
    - 5.3 Copy Reference
6. Analyse der ITT-Population unter Ausschluss des Studienzentrums 099243

Die unten aufgelisteten Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen beziehen sich auf die ITT-Population und sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht relevant. Weitere Einzelheiten zu den Sensitivitätsanalysen finden sich im Abschnitt 4.2.5.4.

zu 1.) In der Analyse basierend auf den Daten der Per-Protocol-Population wurden ähnliche Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt.

zu 2.) In der Analyse basierend auf den Daten der ITT-Population (analysed as randomised) wurden identische Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt, da alle Studienteilnehmer die Behandlung erhalten habe zu der sie randomisiert wurden.

zu 3.) Die Anzahl der unterschiedlich definierten Exazerbationen unterscheiden sich kaum. Es wurden drei (Placebo=1; Mepolizumab 100 mg s.c.=2) der klinisch signifikanten Exazerbationen als vom Prüfarzt definierte Exazerbationen bezeichnet. Deshalb wurde keine zusätzliche Analyse durchgeführt.

zu 4.1.) Unter Verwendung des Poisson Modells wurden ähnliche Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt.

zu 4.2.) Unter Verwendung des Andersen-Gill Modells wurde ein Hazard Ratio (Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo) von 0,45 (95% KI 0,32; 0,63; p<0,001) erzielt.

zu 5.) Unter Verwendung der Imputationsmethoden wurden ähnliche Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt.

zu 6.) In der Analyse basierend auf den Daten der ITT-Population unter Ausschluss des Studienzentrums 099243 wurden ähnliche Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt.

Ergebnis der Sensitivitätsanalyse – MEA115575 (SIRIUS)

Für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen wurden folgende Sensitivitätsanalysen im Analyseplan der Studie MEA115575 (SIRIUS) ([30]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) geplant und in dem Studienbericht ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) dargestellt:

1. Analyse basierend auf vom Prüfarzt definierte Exazerbationen

Die unten aufgelisteten Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen beziehen sich auf die ITT-Population und sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht relevant. Weitere Einzelheiten zu den Sensitivitätsanalysen finden sich im Abschnitt 4.2.5.4.

zu 1.) Die Anzahl der unterschiedlich definierten Exazerbationen sind identisch. Deshalb wurde keine zusätzliche Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2.1.2 Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern sind für die ITT und ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	11 (6)	24 (13)
	Anzahl der Ereignisse, n	20	33
	Exazerbation Jahresrate	0,08	0,20
	Rate Ratio	0,39	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 0,83)	
	p-Wert	0,015	
	statistische Methodik	GLM (Negativ- Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	3 (4)	7 (11)
	Anzahl der Ereignisse, n	3	9
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert	
NBB=Nicht berechenbar aufgrund zu geringer Fallzahl. Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 6.01, Tabelle 6.36; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.19, Tabelle 6.26			

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	11 (6)	21 (12)
	Anzahl der Ereignisse, n	20	27
	Exazerbation Jahresrate	0,06	0,15
	Rate Ratio	0,41	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 0,94)	
	p-Wert	0,035	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten n	3 (4)	7 (11)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	(%) [1]		
	Anzahl der Ereignisse n	3	9
	Exazerbation Jahresrate	0,08	0,23
	Rate Ratio	0,34	
	95% Konfidenzintervall	(0,09;1,37)	
	p-Wert	0,131	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.001, Tabelle 31.003 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.013, Tabelle 31.015			

ITT-ZVT-Population

In beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt jeweils eine niedrigere Exazerbation Jahresrate (Asthma Exazerbationen die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern) für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Die Studie MEA115588 (MENSA) zeigt einen statistisch signifikanten ($p<0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab. Die Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p\geq0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.2.1.3 Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern sind für die ITT-Population und ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern – ITT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	194	191
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	5 (3)	13 (7)
	Anzahl der Ereignisse, n	9	18
	Exazerbation Jahresrate	0,03	0,10
	Rate Ratio	0,31	
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 0,91)	
	p-Wert [2]	0,034	
	statistische Methodik	GLM (Negativ- Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung erfordert [2] Auf Grund der multiplen Testproblematik wird der p-Wert in der Studienauswertung als nicht signifikant betrachtet.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	0	7 (11)
	Anzahl der Ereignisse, n	0	8
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	statistische	[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine	

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Methodik	Hospitalisierung erfordert	
NBB=Nicht berechenbar aufgrund zu geringer Fallzahl. Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 6.01, Tabelle 6.40; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.19, Tabelle 6.30			

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	5 (3)	10 (6)
	Anzahl der Ereignisse, n	9	13
	Exazerbation Jahresrate	0,03	0,07
	Rate Ratio	0,36	
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 1,23)	
	p-Wert	0,103	
	statistische Methodik	GLM (Negativ- Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung erfordert.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	0	7 (11)
	Anzahl der Ereignisse, n	0	8
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	statistische Methodik	Die Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da die Anzahl der Ereignisse im Behandlungsarm Mepolizumab 100 mg s.c. Null war. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine	

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern – ITT-ZVT-Population**	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Hospitalisierung erfordert.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.001, Tabelle 31.004 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.013, Tabelle 31.016		

ITT-ZVT-Population

In der Studie MEA115588 (MENSA) liegt eine niedrigere Exazerbation Jahresrate (Asthma Exazerbationen die eine Hospitalisierung erfordern) für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

In der Studie MEA115575 (SIRIUS) ist der Anteil der Patienten mit Asthma Exazerbationen die eine Hospitalisierung erfordern in dem Behandlungsarm Placebo gering. In dem Behandlungsarm Mepolizumab sind keine Asthma Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erfordern, aufgetreten.

Beide Studien zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0{,}05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – 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 Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (i.v. oder orale) von mindestens 3 Tagen ist hier für alle Studienteilnehmer erforderlich. Bei Studienteilnehmern die dauerhaft mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, ist eine Behandlung mit mindestens der doppelten Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis für mindesten 3 Tage Voraussetzung. Klinisch signifikante Exazerbationen wurden durch den Prüfarzt im eCRF dokumentiert und mit Hilfe des eDiary verifiziert, um zu bestätigen, dass eine Exazerbation mit folgenden Parametern assoziiert war: • Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts • Erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation • Vermehrtes nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen für die Notfallmedikation benötigt wird Falls eine klinisch signifikante Exazerbation nicht mit mindestens einem der aufgeführten Parameter in Verbindung gebracht werden konnte, wurde diese nicht als eine im Studienprotokoll definierten Exazerbation bezeichnet, sondern als vom Prüfarzt definierte Exazerbation. In der Analyse wurden alle klinisch signifikanten Exazerbationen, die zwischen Baseline (Woche 0) und V10 (Woche 32) auftraten, berücksichtigt. Falls zwei Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) wurde als Hazard Ratio mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt: • Klinisch signifikante Exazerbationen • Klinisch signifikante Exazerbationen die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern • Klinisch signifikante Exazerbationen die Hospitalisierung erfordern Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels „Cox's proportional hazards Models" unter Berücksichtigung von Kovariablen.
MEA115575 (SIRIUS)	Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (i.v. oder orale) von mindestens 3 Tagen ist hier für alle Studienteilnehmer erforderlich. Bei Studienteilnehmern die dauerhaft mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, ist eine Behandlung mit mindestens der doppelten Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis für mindesten 3 Tage Voraussetzung. Klinisch signifikante Exazerbationen wurden durch den Prüfarzt im eCRF dokumentiert und mit Hilfe des eDiary verifiziert, um zu bestätigen, dass eine Exazerbation mit folgenden Parametern assoziiert war: • Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts • Erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation

- Vermehrtes nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen für die Notfallmedikation benötigt wird

Falls eine klinisch signifikante Exazerbation nicht mit mindestens einem der aufgeführten Parameter in Verbindung gebracht werden konnte, wurde diese nicht als eine im Studienprotokoll definierten Exazerbation bezeichnet, sondern als vom Prüfarzt definierte Exazerbation.

Exazerbationen wurden mit oralen oder parenteralen Kortikosteroiden behandelt. Die Dosis entsprach dabei der mindestens doppelten Dosis der Erhaltungstherapie und wurde mindestens 3 bis maximal 7 Tage verabreicht.

Falls zwei Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen.

In der Analyse wurden alle klinisch signifikanten Exazerbationen, die zwischen Baseline (Woche 0) und V9 (Woche 24) auftraten, berücksichtigt.

Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) wurde als Hazard Ratio mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt:

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

Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels „Cox's proportional hazards Models" unter Berücksichtigung von Kovariablen.

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 Asthma Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen sind für die ITT-Population und ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	64 (33)	105 (55)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	32,8	56,4
	95% Konfidenzintervall	(26,6; 40,0)	(49,4; 63,7)
	Hazard Ratio	0,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 0,60)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation [2] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	29 (42)	45 (68)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	43,7	69,3
	95% Konfidenzintervall	(32,7; 56,4)	(57,9; 80,1)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Hazard Ratio	0,49	
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 0,78)	
	p-Wert	0,003	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region und OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation [2] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	
Quellen:	([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 6.01, Tabelle 6.29; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.19, Tabelle 6.22		

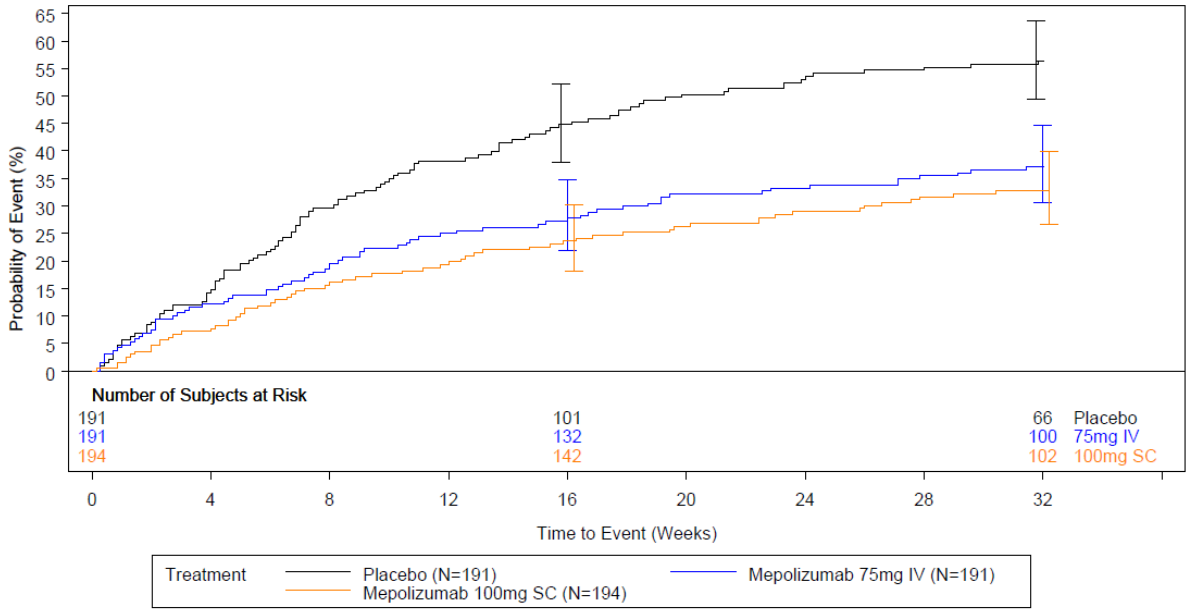


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population - MEA115588 (MENSA) ([62]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Figure 6.04)

Der dem Studienbericht entnommene Kaplan-Meier-Plot enthält auch den für die Nutzenbewertung nicht herangezogenen Studienarm Mepolizumab 75 mg i.v..

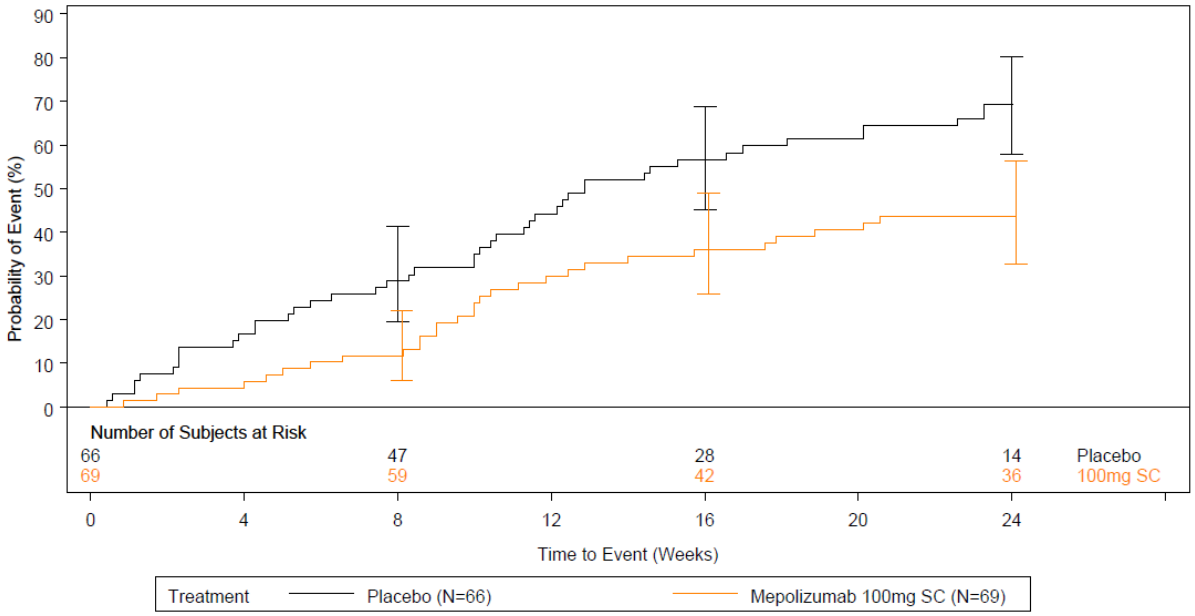


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-Population - MEA115575 (SIRIUS) ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Figure 6.04)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	62 (34)	99 (56)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	34,1	57,9
	95% Konfidenzintervall	(27,6; 41,5)	(50,6; 65,4)
	Hazard Ratio	0,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,.32; 0,61)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten n (%) [1]	28 (42)	45 (69)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	43,5	70,4
	95% Konfidenzintervall	(32,4; 56,5)	(59,0; 81,1)
	Hazard Ratio	0,46	
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 0,75)	
	p-Wert	0,002	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region und OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.001, Tabelle 31.005 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.013, Tabelle 31.017			

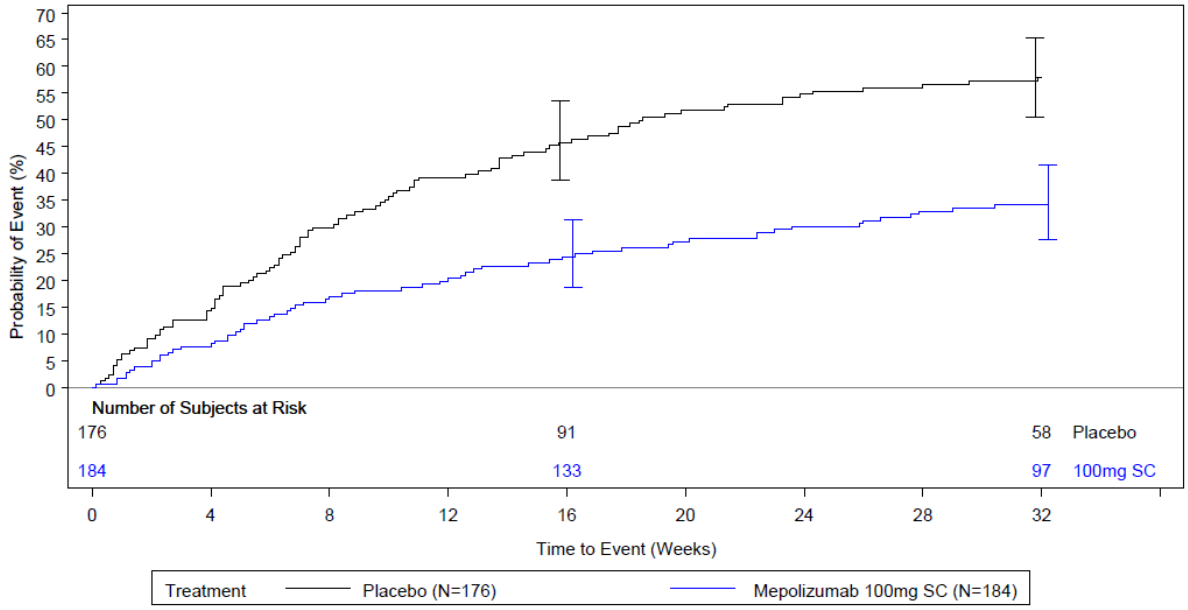
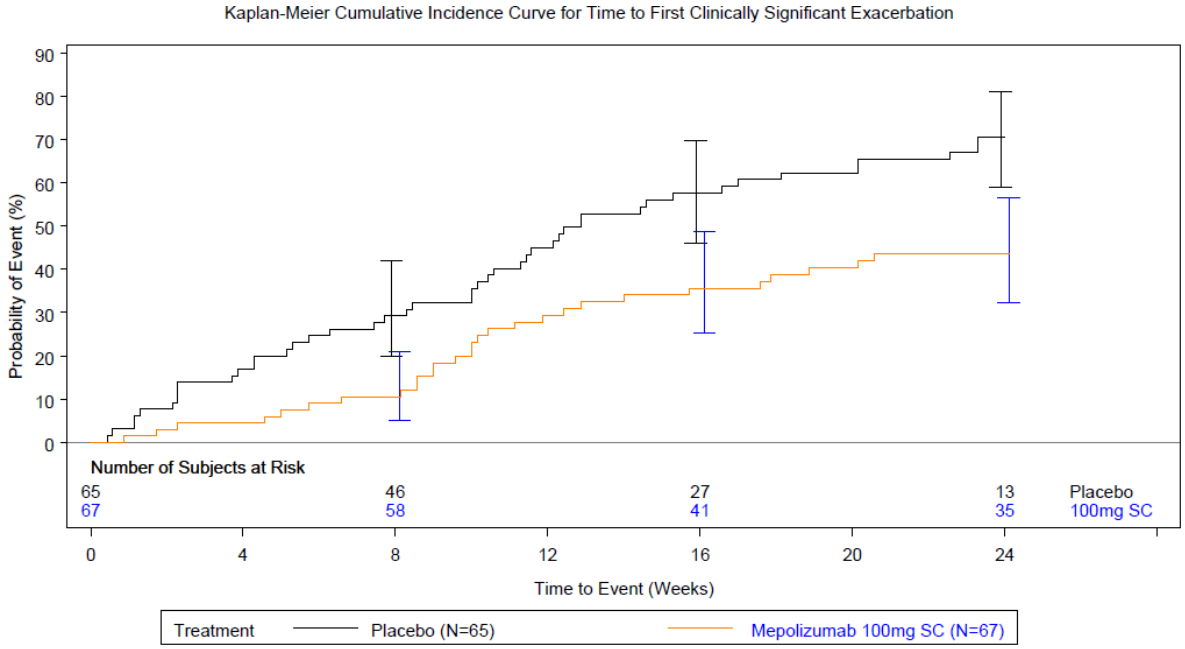


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population - MEA115588 (MENSA) ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.006)



Note: Vertical bars represent 95% confidence intervals.

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen – ITT-ZVT-Population - MEA115575 (SIRIUS) ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.018)

ITT-ZVT-Population

In beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt jeweils eine niedrigere Wahrscheinlichkeit einer Klinisch signifikanten Exazerbationen für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Beide Studien zeigen einen statistisch signifikanten (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.2.2.2 Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, sind für die ITT-Population und ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	11 (6)	24 (13)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	5,9	12,9
	95% Konfidenzintervall	(3,3; 10,3)	(8,9; 18,7)
	Hazard Ratio	0,38	
	95% Konfidenzintervall	(0,19; 0,78)	
	p-Wert	0,009	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert [2] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	3 (4)	7 (11)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	4,5	10,7
	95% Konfidenzintervall	(1,5; 13,4)	(5,3; 21,2)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Hazard Ratio	0,39	
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 1,50)	
	p-Wert	0,171	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region und OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert [2] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	
Quellen:	([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 6.01, Tabelle 6.37; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.19, Tabelle 6.27		

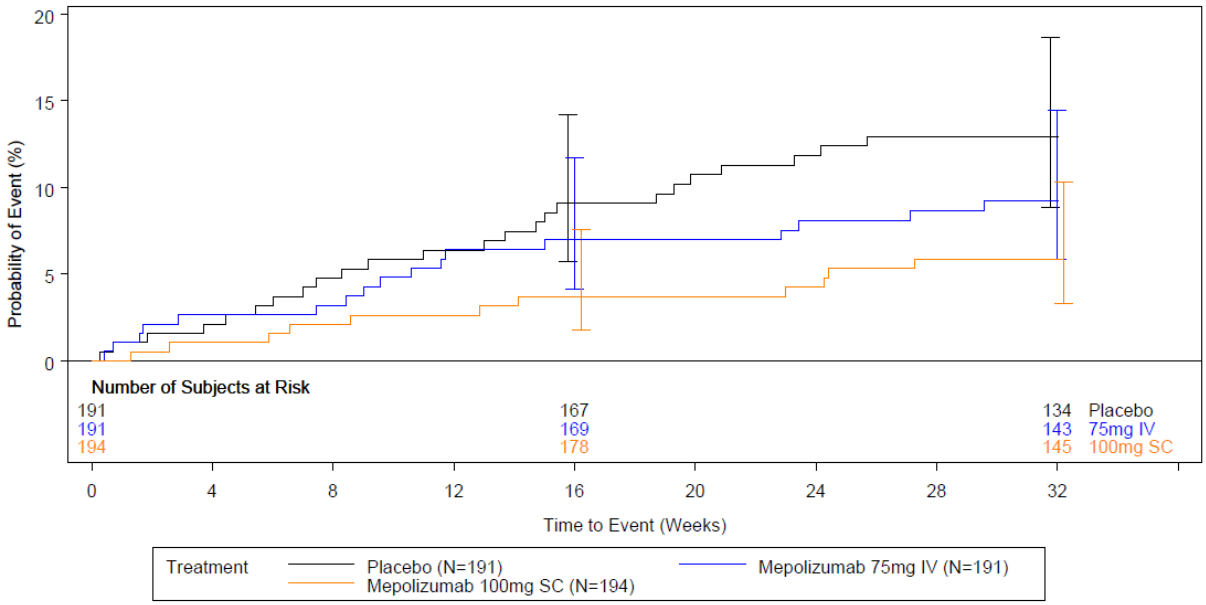


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population - MEA115588 (MENSA) ([62]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Figure 6.08)

Der dem Studienbericht entnommene Kaplan-Meier-Plot enthält auch den für die Nutzenbewertung nicht herangezogenen Studienarm Mepolizumab 75 mg i.v..

Ein Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu

bewertenden Arzneimittel, wurde im Rahmen des Studienberichts für MEA115575 (SIRIUS) für die ITT-Population nicht generiert.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	11 (6)	21 (12)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	6,2	12,3
	95% Konfidenzintervall	(3,5; 10,9)	(8,2; 18,3)
	Hazard Ratio	0,38	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 0,81)	
	p-Wert	0,012	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	3 (4)	7 (11)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	4,7	10,9
	95% Konfidenzintervall	(1,5; 13,8)	(5,3; 21,5)
	Hazard Ratio	0,38	
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 1,48)	
	p-Wert	0,165	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region und OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine	

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern – ITT-ZVT-Population**	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert	
	[2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation.	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.001, Tabelle 31.007 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.013, Tabelle 31.019		

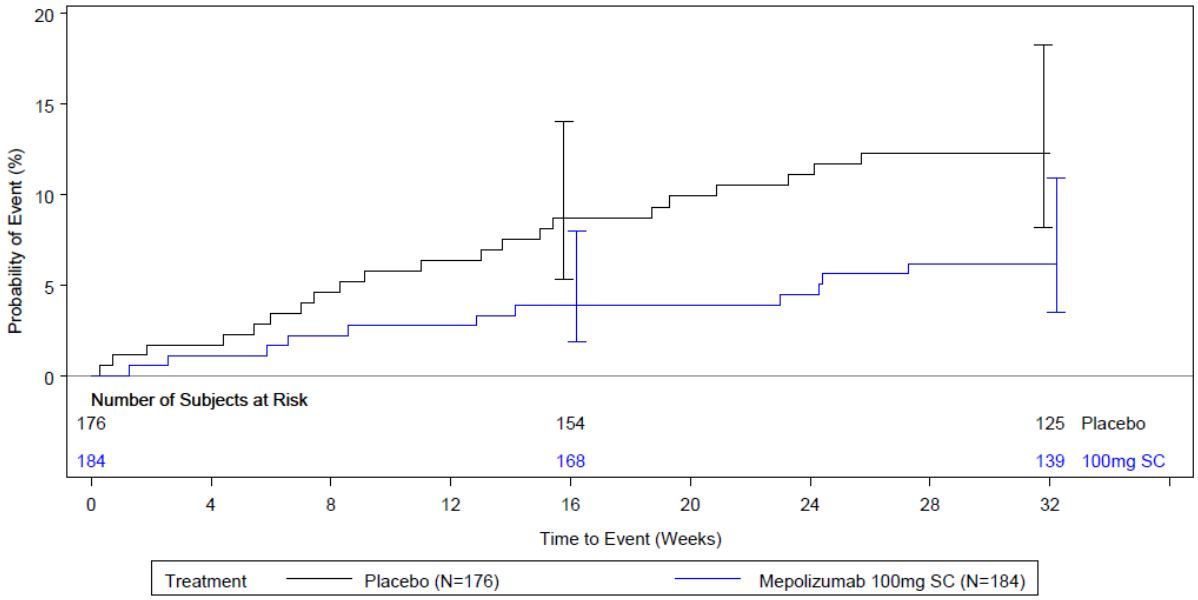


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population - MEA115588 (MENSA) ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.008)

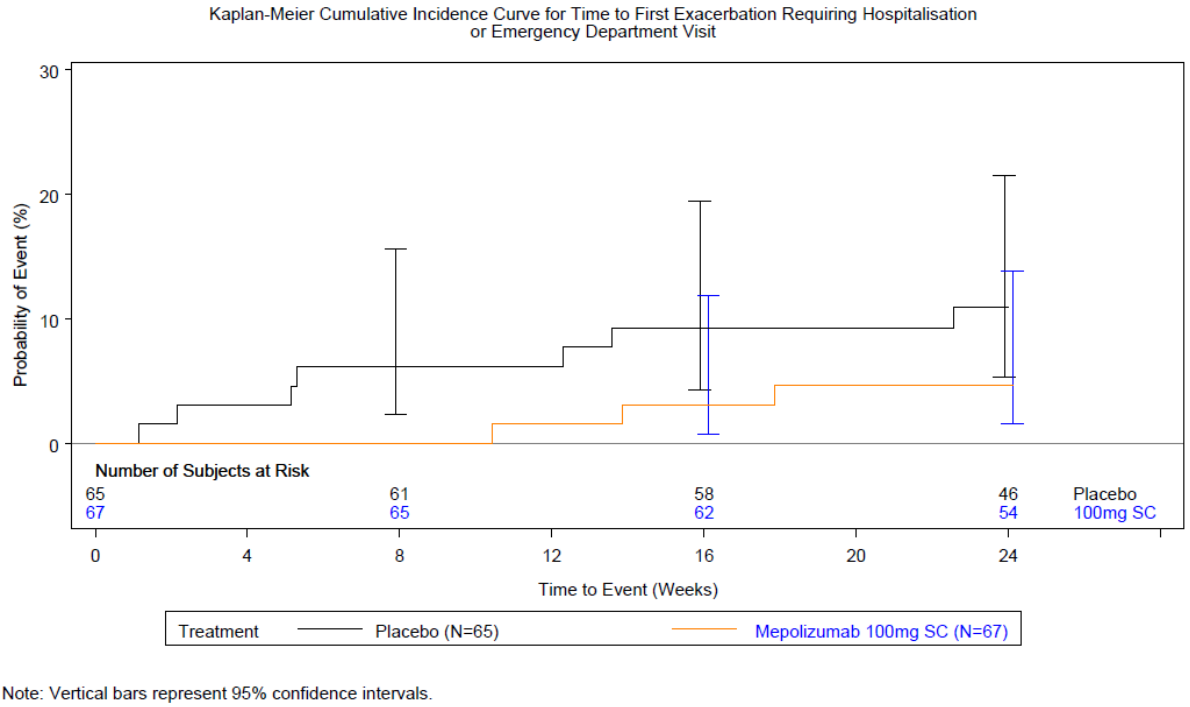


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population - MEA115575 (SIRIUS) ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.020)

ITT-ZVT-Population

In beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt jeweils eine niedrigere Wahrscheinlichkeit einer Asthma Exazerbation die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Die Studie MEA115588 (MENSA) zeigt einen statistisch signifikanten ($p<0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab. Die Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p\geq0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.2.2.3 Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern sind für die ITT-Population und ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	5 (3)	13 (7)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	2,7	7,0
	95% Konfidenzintervall	(1,1; 6,3)	(4,1; 11,7)
	Hazard Ratio	0,30	
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 0,86)	
	p-Wert	0,025	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung erfordert [2] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	0	7 (11)
	Wahrscheinlichkeit einer	0	10,8

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Exazerbation (%) [2]		
	95% Konfidenzintervall	NBB	(5,3; 21,3)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region und OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung erfordert [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 6.01, Tabelle 6.41;
([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.19, Tabelle 6.31

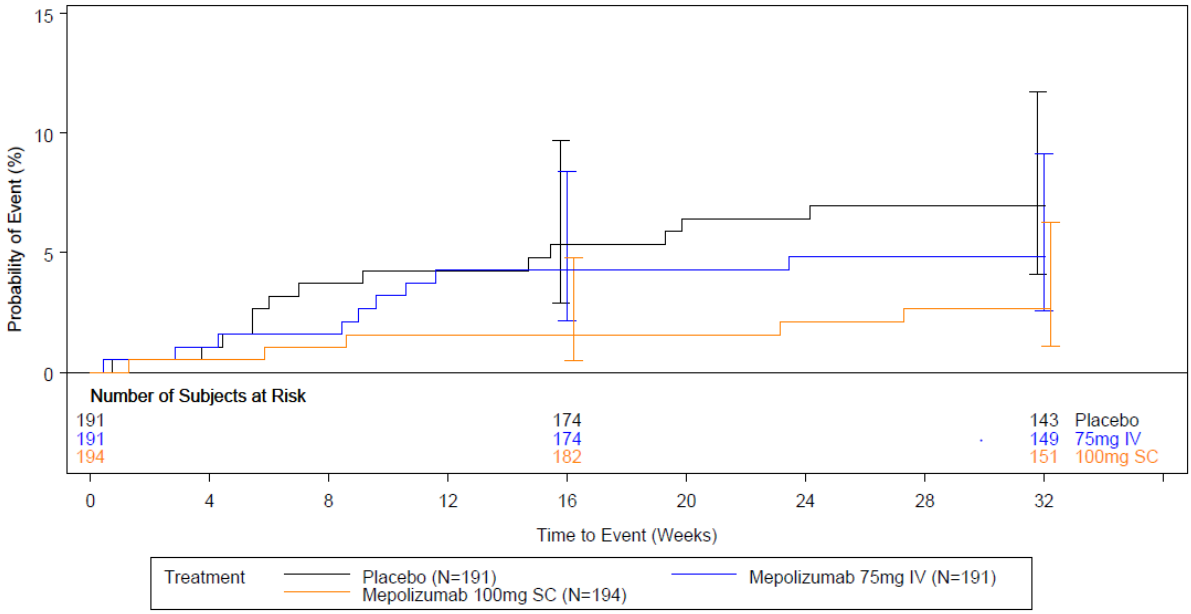


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population - MEA115588 (MENSA) ([62]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Figure 6.10)

Der dem Studienbericht entnommene Kaplan-Meier-Plot enthält auch den für die Nutzenbewertung nicht herangezogenen Studienarm Mepolizumab 75 mg i.v..

Ein Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel, wurde im Rahmen des Studienberichts für MEA115575 (SIRIUS) für die ITT-Population nicht generiert.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	5 (3)	10 (6)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	2,8	5,8
	95% Konfidenzintervall	(1,2; 6,6)	(3,2; 10,6)
	Hazard Ratio	0,35	
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 1,07)	
	p-Wert	0,065	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung erfordert [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	0	7 (11)
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	10,9
	95% Konfidenzintervall	NBB	(5,4; 21,6)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	statistische Methodik	Cox Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region und OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung erfordert [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	

Studie	Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern – ITT-ZVT-Population	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.001, Tabelle 31.009 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.013, Tabelle 31.021		

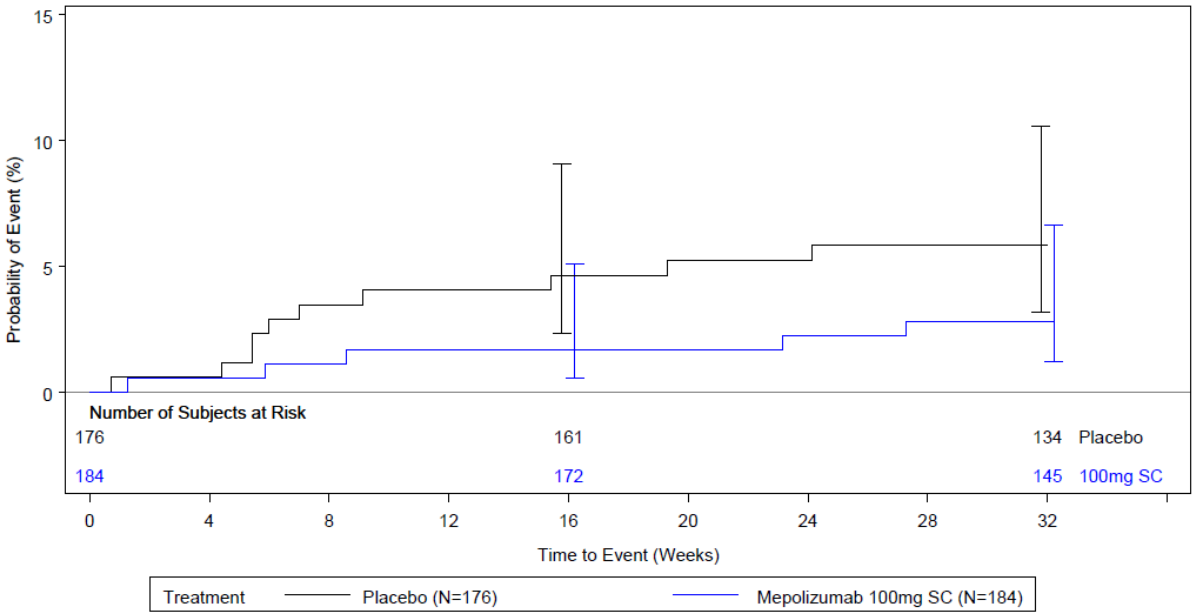
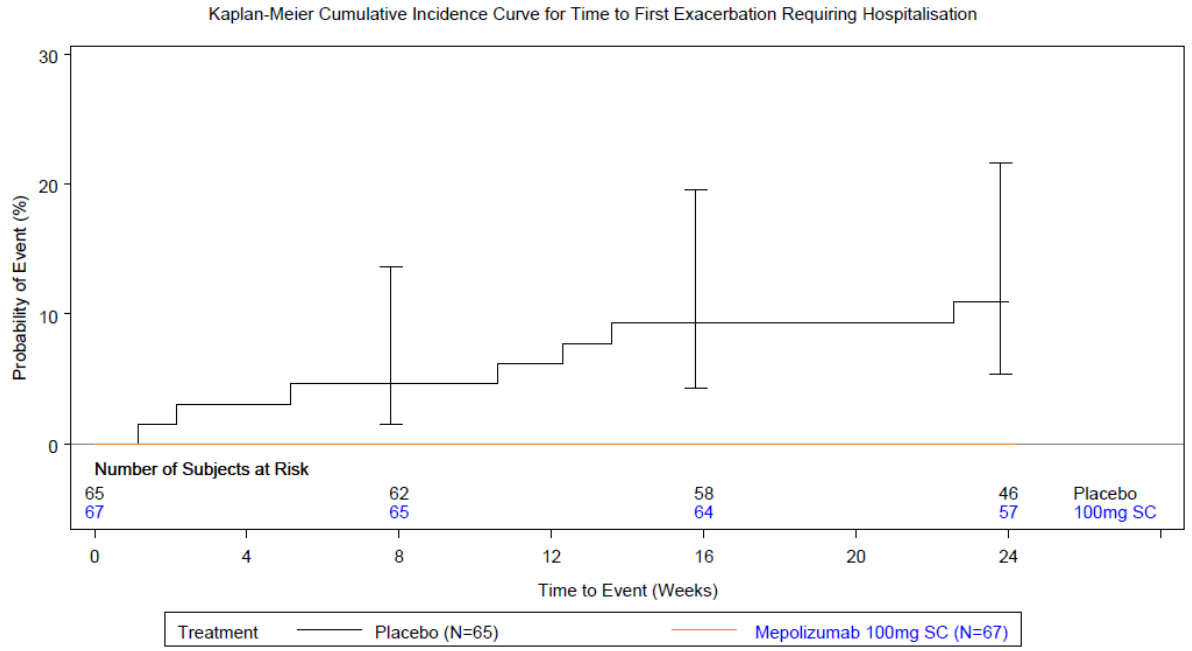


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population - MEA115588 (MENSA) ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.010)



Note: Vertical bars represent 95% confidence intervals.

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population - MEA115575 (SIRIUS) ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Figure 31.022)

Die Ergebnisse für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern sind für die ITT-Population und ITT-ZVT-Population dargestellt.

ITT-ZVT-Population

In beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt jeweils eine niedrigere Wahrscheinlichkeit einer Asthma Exazerbation die eine Hospitalisierung erfordert für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Beide Studien zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0{,}05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.3 Endpunkte zu OCS–Reduktion – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt: Prozentuale OCS–Reduktion – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Prozentuale OCS–Reduktion

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Nicht zutreffend
MEA115575 (SIRIUS)	Die OCS-Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 wurde für jeden Studienteilnehmer basierend auf der täglichen OCS-Dosis, die im eDiary bis V9 (Woche 24) aufgezeichnet wurde, bestimmt. Die Optimierung der OCS-Dosierung erfolgte nach vorgegebenen Kriterien, die prospektiv im Studienprotokoll definiert wurden. Die prozentuale OCS-Reduktion wurde von Baseline zu Woche 20-24 deskriptiv und kategorial dargestellt. Als Baseline Wert wurde die OCS-Dosis nach Abschluss der OCS-Optimierungsphase verwendet. Die OCS-Dosis zu Woche 20-24 wurde als durchschnittliche OCS-Dosis pro Studientag berechnet. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) unter der Berücksichtigung von Kovariablen.

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Prozentuale OCS–Reduktion 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
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Prozentuale OCS-Reduktion in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Prozentuale OCS–Reduktion sind für die ITT-Population und ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Baseline (mg/Tag)		
	n	69	66
	Mittelwert	12,4	13,2
	SD	7,17	6,26
	Median	10,0	12,5
	Min-Max	5,0-35,0	5,0-35,0
	Woche 20-24 (mg/Tag)		
	n	66	63
	Mittelwert	8,6	10,5
	SD	11,94	7,84
	Median	3,1	10,0

Studie	Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 – ITT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Min-Max	0,0-67,0	0,0-30,0
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 [1]		
	n	66	63
	Mittelwert	37,8	21,6
	SD	72,71	53,20
	Median	66,7	20,0
	Min-Max	-270,0-100,0	-154,0-100,0
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
	n	69	66
	90% - 100%, n (%)	16 (23)	7 (11)
	75% - <90%, n (%)	12 (17)	5 (8)
	50% - <75%, n (%)	9 (13)	10 (15)
	>0% - <50%, n (%)	7 (10)	7 (11)
	Keine Änderung, n (%) [2]	25 (36)	37 (56)
	Odds Ratio [3]	2,39	
	95% Konfidenzintervall	(1,25; 4,56)	
	p-Wert	0,008	
	statistische Methodik	[1] Positive Werte zeigen eine Reduktion und negative Werte einen Anstieg des OCS-Gebrauchs [2] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [3] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis)	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014: Tabelle 6.01, Tabelle 6.02, Tabelle 6.05			

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Baseline		
	n	67	65

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Mittelwert	12,4	13,2
	SD	7,27	6,31
	Median	10,0	12,5
	Min-Max	5,0-35,0	5,0-35,0
	Woche 20-24		
	n	64	62
	Mittelwert	8,5	10,4
	SD	12,13	7,88
	Median	2,7	10,0
	Min-Max	0,0-67,0	0,0-30,0
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 [1]		
	n	64	62
	Mittelwert	38,9	22,0
	SD	73,54	53,56
	Median	66,7	25,5
	Min-Max	-270,0-100,0	-154,0-100,0
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
	n	67	65
	90% - 100%, n (%)	16 (24)	7 (11)
	75% - <90%, n (%)	12 (18)	5 (8)
	50% - <75%, n (%)	9 (13)	10 (15)
	>0% - <50%, n (%)	7 (10)	7 (11)
	Keine Änderung, n (%) [2]	23 (34)	36 (55)
	Odds Ratio [3]	2,52	
	95% Konfidenzintervall	(1,31; 4,83)	
	p-Wert	0,006	
	statistische Methodik	[1] Positive Werte zeigen eine Reduktion und negative Werte einen Anstieg des OCS Gebrauchs [2] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [3] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis).	

SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.001, Tabelle 31.002, Tabelle 31.005

ITT-ZVT-Population

In der Studie MEA115575 (SIRIUS) liegt eine höhere prozentuale OCS-Reduktion unter Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Die Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt einen statistisch signifikanten ($p<0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab für die ITT-ZVT-Population.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Ergebnis der Sensitivitätsanalyse – MEA115575 (SIRIUS)

Für den Endpunkt Prozentuale OCS-Reduktion wurden folgende Sensitivitätsanalysen im Analyseplan der Studie MEA115575 (SIRIUS) ([30]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) geplant und in dem Studienbericht ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) dargestellt:

1. Analyse basierend auf den Daten der Per-Protocol-Population
2. Analyse basierend auf den Daten der ITT-Population (analysed as randomised)
3. Analyse des sekundären Endpunktes OCS-Reduktion in Woche 20-24 Responder
4. Imputationsmethode

Die unten aufgelisteten Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen beziehen sich auf die ITT-Population und sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht relevant. Weitere Einzelheiten zu den Sensitivitätsanalysen finden sich im Abschnitt 4.2.5.4.

zu 1.) In der Analyse basierend auf den Daten der Per-Protocol-Population wurden ähnliche Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt.

zu 2.) In der Analyse basierend auf den Daten der ITT-Population (analysed as randomised) wurden identische Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt, da alle Studienteilnehmer die Behandlung erhalten habe zu der sie randomisiert wurden.

zu 3.)

- OCS-Reduktion um 50-100%: statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo zugunsten von Mepolizumab 100 mg s.c.
- OCS-Reduktion um ≤5 mg/Tag: statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo zugunsten von Mepolizumab 100 mg s.c.
- OCS-Reduktion um 100%: Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo zugunsten von Mepolizumab 100 mg s.c.

Für den sekundären Endpunkt OCS-Reduktion in Woche 20-24 Responder zeigen sich ähnliche, wie in der primären Analyse. Eine Ausnahme stellt jedoch, die Wirksamkeitskategorie OCS-Reduktion um 100% dar. Hier liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo zugunsten von Mepolizumab 100 mg s.c. vor.

zu 4.) Unter Verwendung der Imputationsmethode wurden ähnliche Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt.

4.3.1.3.1.3.2 Endpunkt: OCS–Reduktion Responder – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von OCS–Reduktion Responder

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Nicht zutreffend
MEA115575 (SIRIUS)	Die OCS-Reduktion in Woche 20-24 im Vergleich zu Baseline wurde für jeden Studienteilnehmer basierend auf der täglichen OCS - Dosis, die im eDiary bis V9 (Woche 24) aufgezeichnet wurde, bestimmt. Die Optimierung der OCS-Dosierung erfolgte nach vorgegebenen Kriterien, die prospektiv im Studienprotokoll definiert wurden. Die OCS-Reduktion wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Hierfür wurden folgende Responderkriterien definiert: OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag, OCS–Reduktion um 50-100% und OCS–Reduktion um 100% in Woche 20-24 im Vergleich zu Baseline definiert. Als Baseline Wert wurde die OCS-Dosis nach Abschluss der OCS-Optimierungsphase verwendet. Die OCS-Dosis zu Woche 20-24 wurde als durchschnittliche OCS-Dosis pro Studientag berechnet. Patienten, die das Responskriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OCS–Reduktion Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes OCS-Reduktion Responder in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt OCS–Reduktion Responder sind für die ITT-Population und ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für OCS-Reduktion Responder mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder in Woche 20-24 – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	OCS–Reduktion auf ≤5 mg/Tag		
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	37 (54)	21 (32)
	Odds Ratio [2]	2,45	
	95% Konfidenzintervall	(1,12; 5,37)	
	p-Wert	0,025	
	OCS–Reduktion um 50-100%		

Studie	Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder in Woche 20-24 – ITT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Anzahl der Patienten, n (%) [3]	37 (54)	22 (33)
	Odds Ratio [2]	2,26	
	95% Konfidenzintervall	(1,10; 4,65)	
	p-Wert	0,027	
	OCS–Reduktion um 100%		
	Anzahl der Patienten, n (%) [4]	10 (14)	5 (8)
	Odds Ratio [2]	1,67	
	95% Konfidenzintervall	(0,49; 5,75)	
	p-Wert	0,414	
	statistische Methodik:	[1] Anzahl Responder: Patienten mit einer OCS–Reduktion auf ≤5 mg/Tag im Vergleich zum Baselinewert [2] Binäre logistische Regressionsanalyse mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis). [3] Anzahl Responder: Patienten mit einer OCS–Reduktion um 50-100% im Vergleich zum Baselinewert [4] Anzahl Responder: Patienten mit einer OCS–Reduktion um 100% im Vergleich zum Baselinewert	
Quellen: ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.15, Tabelle 6.16, Tabelle 6.17			

Tabelle 4-49: Ergebnisse für OCS-Reduktion in Woche 20-24 Responder mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder in Woche 20-24 – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	OCS–Reduktion auf ≤5 mg/Tag		
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	37 (55)	21 (32)
	Odds Ratio [2]	2,64	
	95% Konfidenzintervall	(1,19; 5,84)	
	p-Wert	0,017	
	Relatives Risiko	1,71	
	95% Konfidenzintervall	(1,13; 2,58)	
	p-Wert	0,008	
	Absolute Risikoreduktion (%)	22,92	
	95% Konfidenzintervall	(5,85; 39,35)	
	p-Wert	0,008	

Studie	Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder in Woche 20-24 – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	OCS–Reduktion um 50 – 100%		
	Anzahl der Patienten, n (%) [3]	37 (55)	22 (34)
	Odds Ratio [2]	2,38	
	95% Konfidenzintervall	(1,14; 4,93)	
	p-Wert	0,020	
	Relatives Risiko	1,63	
	95% Konfidenzintervall	(1,09, 2,44)	
	p-Wert	0,014	
	Absolute Risikoreduktion (%)	21,38	
	95% Konfidenzintervall	(4,24; 37,91)	
	p-Wert	0,014	
	OCS–Reduktion um 100%		
	Anzahl der Patienten, n (%) [4]	10 (15)	5 (8)
	Odds Ratio [2]	1,72	
	95% Konfidenzintervall	(0,50; 5,92)	
	p-Wert	0,389	
	Relatives Risiko	1,94	
	95% Konfidenzintervall	(0,70; 5,37)	
	p-Wert	0,191	
	Absolute Risikoreduktion (%)	7,23	
	95% Konfidenzintervall	(-10,22; 23,66)	
	p-Wert	0,191	
	statistische Methodik:	[1] Anzahl Responder: Patienten mit einer OCS–Reduktion auf ≤5 mg/Tag im Vergleich zum Baselinewert [2] Binäre logistische Regressionsanalyse mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis). [3] Anzahl Responder: Patienten mit einer OCS–Reduktion um 50-100% im Vergleich zum Baselinewert [4] Anzahl Responder: Patienten mit einer OCS–Reduktion um 100% im Vergleich zum Baselinewert	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.007, Tabelle 31.008, Tabelle 31.009, Tabelle 31.010, Tabelle 31.011, Tabelle 31.012			

Die Ergebnisse für den Endpunkt OCS–Reduktion Responder sind für die ITT-Population und ITT-ZVT-Population dargestellt.

ITT-ZVT-Population

OCS–Reduktion auf ≤5 mg/Tag

In der Studie MEA115575 (SIRIUS) liegt ein höherer Anteil an Patienten mit einer OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Die Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt einen statistisch signifikanten (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab.

OCS–Reduktion um 50 – 100%

In der Studie MEA115575 (SIRIUS) liegt ein höherer Anteil an Patienten mit einer OCS–Reduktion um 50 – 100% für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Die Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt einen statistisch signifikanten (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab.

OCS–Reduktion um 100%

In der Studie MEA115575 (SIRIUS) liegt ein höherer Anteil an Patienten mit einer OCS–Reduktion um 100% für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Die Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt keinen statistisch signifikanten (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.4 Endpunkte zur Notfallmedikation – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt: Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Der Endpunkt Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) berücksichtigt die durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag. Die Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation wurde als durchschnittliche Anzahl pro Studientag zu Baseline (während der letzten 7 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation) und für den Studienzeitraum Woche 29 bis V10 (Woche 32) dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum Woche 29 bis V10 (Woche 32) mittels MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen.
MEA115575 (SIRIUS)	Der Endpunkt Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) berücksichtigt die durchschnittliche Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag. Die Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation wurde als durchschnittliche Anzahl pro Studientag zu Baseline (während der letzten 7 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation) und für den Studienzeitraum Woche 21-V9 (Woche 24) dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum Woche 21-V9 (Woche 24) mittels MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen.

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) 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
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Baseline		
	n [1]	194	191
	Mittelwert	1,9	1,7
	SD	2,29	2,04
	Median	1,3	1,0
	Min-Max	0-14	0-10
	Woche 29-32		
	n [1]	183	175
	Mittelwert	1,2	1,2
	SD	2,64	1,96
	Median	0,2	0,3
	Min-Max	0-20	0-11
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Baseline		
	n [1]	69	66
	Mittelwert	3,0	3,6
	SD	2,99	4,76
	Median	2,4	2,0
	Min-Max	0-14	0-20
	Woche 21-24		
	n [1]	66	63
	Mittelwert	2,4	3,0
	SD	3,60	4,36

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Median	0,6	1,1
	Min-Max	0-16	0-19
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 6.60; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.52			

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Baseline		
	n [1]	184	176
	Mittelwert	1,9	1,8
	SD	2,25	2,01
	Median	1,3	1,1
	Min-Max	0-14	0-10
	Woche 29-32		
	n [1]	173	160
	Mittelwert	1,2	1,3
	SD	2,68	1,86
	Median	0,1	0,3
	Min-Max	0-20	0-10
	Behandlungsunterschied zu Placebo Woche 29-32		
	n [2]	183	176
	LS-Mittelwert (SE)	1,2 (0,15)	1,3 (0,15)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,3)	
	p-Wert	0,546	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für Baseline und mindestens	

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
		einen weiteren Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Baseline		
	n [1]	67	65
	Mittelwert	2,9	3,4
	SD	2,89	4,33
	Median	2,3	2,0
	Min-Max	0-14	0-20
	Woche 21-24		
	n [1]	64	62
	Mittelwert	2,3	2,7
	SD	3,63	3,94
	Median	0,6	1,0
	Min-Max	0-16	0-19
	Behandlungsunterschied zu Placebo Woche 21-24		
	n [2]	67	65
	LS-Mittelwert (SE)	2,5 (0,27)	2,5 (0,28)
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; 0,8)	
	p-Wert	0,917	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte	

SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.015, Tabelle 31.016
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.027, Tabelle 31.028

ITT-ZVT-Population

In der Studie MEA115588 (MENSA) liegt eine numerisch größere Verbesserung hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl von verabreichten Inhalationen mit Notfallmedikation pro Studientag unter Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor. In der Studie MEA115575 (SIRIUS) liegt ein sehr geringer Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen vor.

Beide Studien zeigen keinen statistisch signifikanten (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit den korrespondierenden Ergebnissen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt: Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Der Endpunkt Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) berücksichtigt die durchschnittliche Anzahl des nächtlichen Erwachens wegen Asthma Symptomen, die Notfallmedikation erfordern. Die Anzahl des nächtlichen Erwachens wegen Asthma Symptomen wurde als durchschnittliche Anzahl pro Studientag zu Baseline (während der letzten 7 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation) und für den Studienzeitraum Woche 29 bis V10 (Woche 32) dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum Woche 29 bis V10 (Woche 32) mittels MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen.
MEA115588 (SIRIUS)	Endpunkt Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) berücksichtigt die durchschnittliche Anzahl des nächtlichen Erwachens wegen Asthma Symptomen, die Notfallmedikation erfordern. Die Anzahl des nächtlichen Erwachens wegen Asthma Symptomen wurde als durchschnittliche Anzahl pro Studientag zu Baseline (während der letzten 7 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation) und für den Studienzeitraum Woche 21-V9 (Woche 24) dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum Woche 21-V9 (Woche 24) mittels MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen.

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Baseline		
	n [1]	194	191
	Mittelwert	0,8	0,7

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	SD	1,08	1,07
	Median	0,5	0,2
	Min-Max	0-7	0-8
	Woche 29-32		
	n [1]	183	175
	Mittelwert	0,3	0,3
	SD	0,59	0,83
	Median	0,0	0,0
	Min-Max	0-3	0-8
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Baseline		
	n [1]	69	66
	Mittelwert	0,7	0,5
	SD	0,99	0,73
	Median	0,3	0,0
	Min-Max	0-5	0-3
	Woche 21-24		
	n [1]	66	63
	Mittelwert	0,4	0,2
	SD	1,13	0,40
	Median	0,0	0,0
	Min-Max	0-9	0-2
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	

SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 6.62;
([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.54

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Baseline		
	n [1]	184	176
	Mittelwert	0,8	0,7
	SD	1,07	1,10
	Median	0,5	0,3
	Min-Max	0-7	0-8
	Woche 29-32		
	n [1]	173	160
	Mittelwert	0,3	0,3
	SD	0,60	0,87
	Median	0,0	0,0
	Min-Max	0-3	0-8
	Behandlungsunterschied zu Placebo Woche 29-32		
	n [2]	183	176
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,04)	0,4 (0,05)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,2; 0,0)	
	p-Wert	0,062	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Baseline		
	n [1]	67	65
	Mittelwert	0,7	0,5
	SD	0,99	0,73
	Median	0,3	0,0

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Min-Max	0-5	0-3
	Woche 21-24		
	n [1]	64	62
	Mittelwert	0,3	0,2
	SD	1,14	0,40
	Median	0,0	0,0
	Min-Max	0-9	0-2
	Behandlungsunterschied zu Placebo Woche 21-24		
	n [2]	67	65
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,08)	0,3 (0,08)
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-0,2; 0,3)	
	p-Wert	0,737	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte	

SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.017, Tabelle 31.018
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.029, Tabelle 31.030

ITT-ZVT-Population

In der Studie MEA115588 (MENSA) liegt eine numerisch größere Verbesserung hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl des nächtlichen Erwachsens wegen Asthma Symptomen, die Notfallmedikation erfordern unter Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor. In der Studie MEA115575 (SIRIUS) liegt ein sehr geringer Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen vor.

Beide Studien zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit den korrespondierenden Ergebnissen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt: Asthma Symptom 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 4-58: Operationalisierung von Asthma Symptom Score

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Der Asthma Symptom Score misst auf einer Skala von 0-5 die Häufigkeit und/oder Ausprägung von Asthma Symptomen innerhalt der letzten 24 Stunden. Je höher der Score desto größer ist die Beeinträchtigung. Der Asthma Symptom Score wurde ab Screening (Woche -6 /-1) bis V10 (Woche 32) täglich vom Patienten in dem eDiary erfasst. Der Asthma Symptom Score wurde zu Baseline und für den Studienzeitraum Woche 29 bis V10 (Woche32) dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum Woche 29 bis V10 (Woche32) mittels ANCOVA unter Berücksichtigung von Kovariablen.
MEA115575 (SIRIUS)	Der Asthma Symptom Score misst auf einer Skala von 0-5 die Häufigkeit und/oder Ausprägung von Asthma Symptomen innerhalt der letzten 24 Stunden. Je höher der Score desto größer ist die Beeinträchtigung. Der Asthma Symptom Score wurde ab Screening (Woche -8 / -3) bis V9 (Woche 24) täglich vom Patienten in dem eDiary erfasst. Der Asthma Symptom Score wurde zu Baseline und für den Studienzeitraum Woche 21 bis V9 (Woche 24) dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum Woche 21 bis V9 (Woche 32) mittels ANCOVA unter Berücksichtigung von Kovariablen.

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 Asthma Symptom 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
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Symptom Score in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Asthma Symptom Score sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Asthma Symptom Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Baseline		
	n [1]	194	191
	Mittelwert	1,6	1,6
	SD	1,24	1,24
	Median	1,3	1,4
	Min-Max	0-4	0-5
	Woche 29-32		
	n [1]	183	175
	Mittelwert	1,0	1,2

Studie	Ergebnisse für Asthma Symptom Score – ITT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	SD	1,20	1,25
	Median	0,5	0,8
	Min-Max	0-5	0-4
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Baseline		
	n [1]	69	66
	Mittelwert	1,9	1,9
	SD	1,39	1,36
	Median	1,6	1,7
	Min-Max	0-5	0-5
	Woche 21-24		
	n [1]	66	63
	Mittelwert	1,5	1,8
	SD	1,40	1,42
	Median	1,1	1,3
	Min-Max	0-5	0-5
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 6.61; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.53			

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Asthma Symptom Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	Ergebnisse für Asthma Symptom Score – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Baseline		
	n [1]	184	176
	Mittelwert	1,6	1,6
	SD	1,24	1,25
	Median	1,3	1,5
	Min-Max	0-4	0-5

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Woche 29-32		
	n [1]	173	160
	Mittelwert	1,0	1,3
	SD	1,21	1,27
	Median	0,5	0,9
	Min-Max	0-5	0-4
	Behandlungsunterschied zu Placebo in Woche 29-32		
	n [2]	183	176
	LS-Mittelwert (SE)	1,0 (0,07)	1,3 (0,08)
	Differenz [3]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-0,5; 0,0)	
	p-Wert	0,019	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Baseline		
	n [1]	67	65
	Mittelwert	1,9	1,9
	SD	1,40	1,35
	Median	1,6	1,6
	Min-Max	0-5	0-5
	Woche 21-24		
	N [1]	64	62
	Mittelwert	1,5	1,8
	SD	1,42	1,43
	Median	1,1	1,3
	Min-Max	0-5	0-5
	Behandlungsunterschied zu Placebo in Woche 21-24		
	n [2]	67	65
	LS-Mittelwert (SE)	1,5 (0,12)	1,8 (0,12)

Studie	Ergebnisse für Asthma Symptom Score – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Differenz [3]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,1)	
	p-Wert	0,119	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.019, Tabelle 31.020 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.031, Tabelle 31.032			

ITT-ZVT-Population

In den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt eine numerisch größere Verbesserung des Asthma Symptom Score unter Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Die Studie MEA115588 (MENSA) zeigt einen statistisch signifikanten ($p<0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab. Die Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p\geq0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit den korrespondierenden Ergebnissen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt: 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 4-62: Operationalisierung von SGRQ

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Der Fragebogen wurde ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patient auf Papier, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu Baseline (Woche 0) und V10 (Woche 32) angewandt. Die Auswertung des SGRQ erfolgte für die einzelnen Domänen und den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung. Der Gesamtscore wurde nur für einen Studienteilnehmer berechnet, wenn an beiden Messzeitpunkten Baseline (Woche 0) und V10 (Woche 32) mindestens 75% der Fragen beantwortet wurden. Falls weniger als 75% der Fragen beantwortet wurden, wurde der Gesamtscore für diesen Zeitpunkt als fehlend betrachtet (und demzufolge wurde der Studienteilnehmer von der Auswertung des SGRQ ausgeschlossen). Der SGRQ wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger an Woche 32 definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.
MEA115575 (SIRIUS)	Der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ist ein fragebogenbasiertes krankheitsspezifisches Instrument zur Untersuchung der Auswirkung von Erkrankungen der Lunge auf die Lebensqualität von Patienten. Der Fragebogen wurde ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patient auf Papier, ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu Baseline (Woche 0) und V9 (Woche 24) angewandt. Die Auswertung des SGRQ erfolgte für die einzelnen Domänen und den Gesamtscore. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore desto größer ist die Beeinträchtigung. Der Gesamtscore wurde nur für einen Studienteilnehmer berechnet, wenn an beiden Messzeitpunkten Baseline (Woche 0) und V9 (Woche 24) mindestens 75% der Fragen beantwortet wurden. Falls weniger als 75% der Fragen beantwortet wurden, wurde der Gesamtscore für diesen Zeitpunkt als fehlend betrachtet (und demzufolge wurde der Studienteilnehmer von der Auswertung des SGRQ ausgeschlossen). Der SGRQ wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger an Woche 24 definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt SGRQ sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für SGRQ mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für SGRQ – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Baseline		
	n [1]	193	190
	Mittelwert	47,9	46,9
	SD	19,45	19,79
	Median	48,6	46,1
	Min-Max	1-90	7-95
	Woche 32		
	n [1]	185	178
	Mittelwert	31,5	38,0
	SD	20,49	19,96
	Median	29,5	36,0

Studie	Ergebnisse für SGRQ – ITT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Min-Max	0-95	2-89
	Anzahl Patienten mit einer Verbesserung von ≥4 Punkten von Baseline zu Woche 32		
	n (%)	137 (71)	105 (55)
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Baseline		
	n [1]	69	66
	Mittelwert	49,6	45,0
	SD	17,81	18,38
	Median	49,7	44,7
	Min-Max	18-98	8-81
	Woche 24		
	n [1]	65	61
	Mittelwert	40,6	42,1
	SD	20,63	19,29
	Median	38,5	41,2
	Min-Max	3-99	2-85
	Anzahl Patienten mit einer Verbesserung von ≥4 Punkten von Baseline zu Woche 24		
	n (%)	40 (58)	27 (41)
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	

SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 6.47, Tabelle 6.48
([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.32, Tabelle 6.33

Tabelle 4-65: Ergebnisse für SGRQ mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	Ergebnisse für SGRQ – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Baseline		
	n [1]	183	175
	Mittelwert	48,2	48,0

Studie	Ergebnisse für SGRQ – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	SD	19,22	19,59
	Median	48,8	48,1
	Min-Max	1-90	8-95
	Woche 32		
	n [1]	175	163
	Mittelwert	31,9	39,3
	SD	20,71	19,87
	Median	29,9	36,6
	Min-Max	0-95	2-89
	Behandlungsunterschied zu Placebo in Woche 32		
	n (%) [2]	129 (70)	93 (53)
	Odds Ratio	2,09	
	95% Konfidenzintervall	(1,33; 3,30)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	17,27	
	95% Konfidenzintervall	(6,92; 27,36)	
	Relatives Risiko	1,33	
	95% Konfidenzintervall	(1,12; 1,57)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu diesem Zeitpunkt [2] Anzahl Responder: Patienten mit einer Verbesserung um ≥4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Baseline		
	n [1]	67	65
	Mittelwert	49,6	44,9
	SD	17,93	18,51
	Median	49,7	44,0
	Min-Max	18-98	8-81
	Woche 24		
	n [1]	63	60
	Mittelwert	40,9	42,0
	SD	20,88	19,43
	Median	39,4	40,6
	Min-Max	3-99	2-85

Studie	Ergebnisse für SGRQ – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Behandlungsunterschied zu Placebo in Woche 24		
	n (%) [2]	38 (57)	27 (42)
	Odds Ratio	1,84	
	95% Konfidenzintervall	(0,87; 3,90)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	15,18	
	95% Konfidenzintervall	(-2,24; 31,98)	
	Relatives Risiko	1,37	
	95% Konfidenzintervall	(0,96; 1,95)	
	p-Wert	0,081	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu diesem Zeitpunkt [2] Anzahl Responder: Patienten mit einer Verbesserung um ≥4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.011, Tabelle 31.012 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.023, Tabelle 31.024			

ITT-ZVT-Population

In beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt jeweils ein höherer Anteil an SGRQ Respondern für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Die Studie MEA115588 (MENSA) zeigt einen statistisch signifikanten ($p<0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab. Die Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p\geq0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Ergebnis der Sensitivitätsanalyse – MEA11558 (MENSA)

Für den Endpunkt SGRQ wurden folgende Sensitivitätsanalysen im Analyseplan der Studie MEA11558 (MENSA) ([29]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) geplant und im Studienbericht ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) dargestellt:

1. Imputationsmethoden: Der Gesamtscore an V10 (Woche 32) wurde, falls dieser fehlte, basierend auf den Baselinewert imputiert

Die unten aufgelisteten Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen beziehen sich auf die ITT-Population und sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht relevant. Weitere Einzelheiten zu den Sensitivitätsanalysen finden sich im Abschnitt 4.2.5.4.

zu 1.) Unter Verwendung der Imputationsmethode wurden ähnliche Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt: ACQ-5 – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von ACQ-5

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Der Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Der Fragebogen wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patient, direkt im eDiary ausgefüllt. Der ACQ-5 wurde zu Baseline (Woche 0) bis V10 (Woche 32) jeweils zum selben Zeitpunkt erhoben. Die fünf einzelnen Items messen die Häufigkeit und/oder Ausprägung von Asthma Symptomen (nächtliches Erwachen durch Asthma Symptome, Aufwachen am Morgen mit Asthma Symptomen, Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten, Atemnot, Keuchen). Die Skala der einzelnen Items reichte von 0-6, wobei 0 dem besten Wert entspricht. Der ACQ-5-Gesamtscores wird als Durchschnitt der Werte aller 5 Items berechnet und nimmt somit auch Werte zwischen 0 (gut kontrolliertes Asthma) und 6 (unkontrolliertes Asthma) an. Der ACQ-5 wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger an Woche 32 definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.
MEA115575 (SIRIUS)	Der Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Der Fragebogen wurde vor allen weiteren physischen Untersuchungen und ohne Einflussnahme durch den Prüfarzt oder Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patient, direkt im eDiary ausgefüllt. Der ACQ-5 wurde zu Screening (Woche -8 / -3) bis V9 (Woche 24) jeweils zum selben Zeitpunkt erhoben. Die fünf einzelnen Items messen die Häufigkeit und/oder Ausprägung von Asthma Symptomen (nächtliches Erwachen durch Asthma Symptome, Aufwachen am Morgen mit Asthma Symptomen, Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten, Atemnot, Keuchen). Die Skala der einzelnen Items reichte von 0-6, wobei 0 dem besten Wert entspricht. Der ACQ-5-Gesamtscores wird als Durchschnitt der Werte aller 5 Items berechnet und nimmt somit auch Werte zwischen 0 (gut kontrolliertes Asthma) und 6 (unkontrolliertes Asthma) an. Der ACQ-5 wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten

	mit einem Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger an Woche 24 definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes ACQ-5 in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt ACQ-5 sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für ACQ-5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für ACQ-5 – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Baseline		
	n [1]	191	186
	Mittelwert	2,26	2,28
	SD	1,273	1,189
	Median	2,00	2,20
	Min-Max	0,0-5,6	0,0-5,8
	Woche 32		
	n [1]	176	175
	Mittelwert	1,23	1,72
	SD	1,103	1,129
	Median	0,80	1,60
	Min-Max	0,0-5,2	0,0-5,4
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu diesem Zeitpunkt	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Baseline		
	n [1]	69	66
	Mittelwert	2,15	1,99
	SD	1,268	1,175
	Median	2,20	2,00
	Min-Max	0,0-6,0	0,0-4,8
	Woche 24		
	n [1]	58	53
	Mittelwert	1,48	1,97
	SD	1,267	1,290
	Median	1,20	2,00
	Min-Max	0,0-6,0	0,0-5,0
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu diesem Zeitpunkt	

SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum

Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 6.56
([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.49

Tabelle 4-69: Ergebnisse für ACQ-5 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	**Ergebnisse für ACQ-5 – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Baseline		
	n [1]	182	171
	Mittelwert	2,26	2,31
	SD	1,275	1,199
	Median	2,00	2,20
	Min-Max	0,0-5,6	0,0-5,8
	Woche 32		
	n [1]	166	160
	Mittelwert	1,25	1,77
	SD	1,115	1,140
	Median	0,80	1,60
	Min-Max	0,0-5,2	0,0-5,4
	Behandlungsunterschied zu Placebo in Woche 32		
	n (%) [2]	106 (58)	77 (44)
	Odds Ratio	1,75	
	95% Konfidenzintervall	(1,13; 2,71)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	13,86	
	95% Konfidenzintervall	(3,46; 24,02)	
	Relatives Risiko	1,32	
	95% Konfidenzintervall	(1,07; 1,62)	
	p-Wert	0,009	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu diesem Zeitpunkt [2] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Baseline		
	n [1]	67	65
	Mittelwert	2,14	1,99
	SD	1,281	1,184
	Median	2,20	2,00
	Min-Max	0,0-6,0	0,0-4,8

Studie	Ergebnisse für ACQ-5 – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Woche 24		
	n [1]	57	52
	Mittelwert	1,48	1,98
	SD	1,277	1,298
	Median	1,20	2,00
	Min-Max	0,0-6,0	0,0-5,0
	Behandlungsunterschied zu Placebo in Woche 24		
	Responder, n (%) [2]	28 (42)	18 (28)
	Odds Ratio	1,87	
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 4,16)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	14,10	
	95% Konfidenzintervall	(-2,71; 30,87)	
	Relatives Risiko	1,51	
	95% Konfidenzintervall	(0,93; 2,45)	
	p-Wert	0,089	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu diesem Zeitpunkt [2] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger	

SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.013, Tabelle 31.014
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.025, Tabelle 31.026

ITT-ZVT-Population

In beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt jeweils ein höherer Anteil an Endpunkt Respondern für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Die Studie MEA115588 (MENSA) zeigt einen statistisch signifikanten ($p<0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab. Die Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p\geq0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt: MOS-Schlafskala – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von MOS-Schlafskala

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Nicht zutreffend
MEA115575 (SIRIUS)	Die Medical Outcomes Study (MOS) Schlafskala ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung des Ausmaßes von Schlafproblemen. Die MOS-Schlafskala besteht aus 12 Items und misst sechs Dimensionen der Schlafqualität: Einschlafen, Durchschlafen, Schlafmenge, Tagesmüdigkeit sowie nächtliche Symptome in Form von Kurzatmigkeit und Schnarchen. Der Fragebogen wurde zu Baseline (Woche 0) und V8 (Woche 20) mit einer Recall Zeit von 4 Wochen angewendet. Für die Studienauswertung wurde die Skala konvergiert um die überarbeitete Version der MOS-Schlafskale verwenden zu könnten. Je höher der Sleep Problem Index II ist, desto geringer sind die Schlafproblem, wobei 50 die Norm darstellt. Die MOS Schlafskala wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem Score von 5 Einheiten über dem Baselinewert oder höher an Woche 24 definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für MOS-Schlafskala 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
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes MOS-Schlafskala in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt MOS-Schlafskala sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für MOS-Schlafskala mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für MOS-Schlafskala – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Baseline		
	n [1]	69	66
	Mittelwert	45,8	47,7
	SD	9,87	9,26
	Median	46,3	49,1
	Min-Max	22-66	22-63
	Woche 20		
	n [1]	65	63
	Mittelwert	47,9	46,9
	SD	9,89	9,20
	Median	49,1	47,7

Studie	Ergebnisse für MOS-Schlafskala – ITT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Min-Max	27-65	25-66
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu diesem Zeitpunkt	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 9.05			

Tabelle 4-73: Ergebnisse für MOS-Schlafskala mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	Ergebnisse für MOS-Schlafskala – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Baseline		
	n [1]	67	65
	Mittelwert	45,8	47,7
	SD	9,80	9,33
	Median	46,3	49,1
	Min-Max	22-66	22-63
	Woche 20		
	n [1]	63	62
	Mittelwert	47,9	46,9
	SD	9,87	9,28
	Median	49,1	47,7
	Min-Max	27-65	25-66
	Behandlungsunterschied zu Placebo in Woche 24		
	Responder, n (%) [2]	22 (33)	12 (18)
	Odds Ratio	2,16	
	95% Konfidenzintervall	(0,90; 5,33)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	14,37	
	95% Konfidenzintervall	(-2,71; 30,88)	
	Relatives Risiko	1,78	
	95% Konfidenzintervall	(0,96; 3,29)	
	p-Wert	0,059	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu diesem Zeitpunkt [2] Patienten mit einem Score auf der MOS-Schlafskala von 5 Einheiten über dem	

Studie	Ergebnisse für MOS-Schlafskala – ITT-ZVT-Population	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Baselinewert oder höher	
SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.003, Tabelle 32.004		

ITT-ZVT-Population

In der Studie MEA115575 (SIRIUS) liegt ein höherer Anteil an MOS-Schlafskala Respondern für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Die Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0{,}05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt: BDI-II – RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von BDI-II

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Der Beck Depressions-Inventar (BDI-II) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument der Schwere einer Depression. Fragebogen wurde zu Baseline (Woche 0) bis V10 (Woche 32) angewendet und vom Patienten auf Papier ausgefüllt. Der BDI-II besteht aus 21 Items mit jeweils vier Aussagen über ein bestimmtes Symptom der Depression. Die Aussagen sind nach aufsteigendem Schweregrad geordnet. Für die Beurteilung der Depressionsschwere werden alle Werte der einzelnen Aussagen addiert. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 29 annehmen. Je höher der Gesamtscore ist, desto stärker ist die Depressionsschwere Der BDI-II wurde zu Baseline (Woche 0) und zu V10 (Woche 32) dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum V10 (Woche 32) mittels MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen.
MEA115575 (SIRIUS)	Der Beck Depressions-Inventar (BDI-II) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument der Schwere einer Depression. Der Fragebogen wurde zu Baseline (Woche 0) bis V9 (Woche 24) angewendet und vom Patienten auf Papier ausgefüllt. Der BDI-II besteht aus 21 Items mit jeweils vier Aussagen über ein bestimmtes Symptom der Depression. Die Aussagen sind nach aufsteigendem Schweregrad geordnet. Für die Beurteilung der Depressionsschwere werden alle Werte der einzelnen Aussagen addiert. Der BDI-II wurde zu Baseline (Woche 0) und zu V9 (Woche 24) dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum V9 (Woche 24) mittels MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen.

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BDI-II 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
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes BDI-II in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt BDI-II sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für BDI-II mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für BDI-II – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Baseline		
	n [1]	192	188
	Mittelwert	11,1	9,8
	SD	8,39	8,96
	Median	9,0	7,5
	Min-Max	0-40	0-49
	Woche 32		
	n [1]	184	179
	Mittelwert	7,7	7,3
	SD	8,61	8,04
	Median	5,0	5,0

Studie	Ergebnisse für BDI-II – ITT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Min-Max	0-40	0-35
	Behandlungsunterschied zu Placebo in Woche 32		
	n [2]	188	186
	LS-Mittelwert (SE)	7,6 (0,37)	8,3 (0,37)
	Differenz [3]	-0,8	
	95% Konfidenzintervall	(-1,8; 0,3)	
	p-Wert	0,148	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Baseline		
	n [1]	69	66
	Mittelwert	12,7	9,4
	SD	10,80	8,13
	Median	10,0	7,5
	Min-Max	0-48	0-36
	Woche 24		
	n [1]	66	63
	Mittelwert	9,6	6,9
	SD	8,61	6,96
	Median	7,0	4,0
	Min-Max	0-44	0-29
	Behandlungsunterschied zu Placebo in Woche 24		
	n [2]	69	66
	LS-Mittelwert (SE)	8,5 (0,65)	8,5 (0,66)
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-1,9; 1,8)	
	p-Wert	0,983	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die	

Studie	Ergebnisse für BDI-II – ITT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte im MMRM [3] Differenz der LS-Mittelwerte		
SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 9.01; 9.02; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 6.41, 6.42			

Tabelle 4-77: Ergebnisse für BDI-II mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	Ergebnisse für BDI-II – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Baseline		
	n [1]	182	174
	Mittelwert	11,0	9,9
	SD	8,25	9,15
	Median	9,0	7,0
	Min-Max	0-40	0-49
	Woche 32		
	n [1]	174	164
	Mittelwert	7,9	7,4
	SD	8,64	8,25
	Median	5,0	5,0
	Min-Max	0-40	0-35
	Behandlungsunterschied zu Placebo in Woche 32		
	n [2]	172	162
	LS-Mittelwert (SE)	7,7 (0,51)	7,7 (0,52)
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-1,5; 1,4)	
	p-Wert	0,986	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	

Studie	Ergebnisse für BDI-II – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
		[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Baseline		
	n [1]	67	65
	Mittelwert	12,6	9,4
	SD	10,71	8,19
	Median	10,0	7,0
	Min-Max	0-48	0-36
	Woche 24		
	n [1]	64	62
	Mittelwert	9,8	6,9
	SD	8,66	7,02
	Median	7,0	4,0
	Min-Max	0-44	0-29
	Behandlungsunterschied zu Placebo in Woche 24		
	n [2]	67	65
	LS-Mittelwert (SE)	8,5 (0,65)	8,2 (0,66)
	Differenz [3]	0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-1,5; 2,2)	
	p-Wert	0,717	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für Baseline und mindestens einen weiteren Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte	

SD=Standard Deviation (Standardabweichung); SE=Standard Error (Standardfehler); Min-Max=Minimum-Maximum
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.001, Tabelle 32.002
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.001, Tabelle 32.002

Die Ergebnisse für den Endpunkt BDI-II sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

ITT-ZVT-Population

In der Studie MEA115588 (MENSA) liegt eine numerisch größere Verbesserung des BDI-II unter Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor. In der Studie MEA115575 (SIRIUS) liegt eine geringere Verbesserung des BDI-II unter Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Beide Studien zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0{,}05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.10 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – RCT

4.3.1.3.1.10.1 Endpunkt: 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 4-78: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen. Fehlende Wirksamkeit wurde für zugelassene Produkte als unerwünschtes Ereignis eingestuft, nicht jedoch für experimentelle Therapien. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 32-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).
MEA115575 (SIRIUS)	Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen. Fehlende Wirksamkeit wurde für zugelassene Produkte als unerwünschtes Ereignis eingestuft, nicht jedoch für experimentelle Therapien.

	Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	152 (78)	158 (83)
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	57 (83)	61 (92)
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 7.02 ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 7.03			

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	**Unerwünschte Ereignisse – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	144 (78)	148 (84)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,68	
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 1,20)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-5,8	
	95% Konfidenzintervall	(-16,1; 4,6)	
	Relatives Risiko	0,93	
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,03)	
	p-Wert	0,158	
	statistische Methodik:	Odds Ratio und Absolute Risikoreduktion mit exaktem Konfidenzintervall. Relatives Risiko mit asymptotischem Konfidenzintervall. p-Wert: Fisher's Exact Test	

Studie	Unerwünschte Ereignisse – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**		
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	55 (82)	60 (92)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,38	
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 1,27)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-10,2	
	95% Konfidenzintervall	(-26,5; 7,2)	
	Relatives Risiko	0,89	
	95% Konfidenzintervall	(0,78; 1,01)	
	p-Wert	0,080	
	statistische Methodik:	Odds Ratio und Absolute Risikoreduktion mit exaktem Konfidenzintervall. Relatives Risiko mit asymptotischem Konfidenzintervall. p-Wert: Fisher's Exact Test	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.001 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.001			

ITT-ZVT-Population

In beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt jeweils ein geringere Anteil an Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Beide Studien zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.10.2 Endpunkt: Schwerwiegende 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 4-82: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden Ereignisse dokumentiert, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie. Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gezählt. Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 32-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).
MEA115575 (SIRIUS)	Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden Ereignisse dokumentiert, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie. Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gezählt. Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	16 (8)	27 (14)
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (1)	12 (18)
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 7.02			

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – ITT-Population	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 7.03		

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-ZVT-Population

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	15 (8)	24 (14)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,56	
	95% Konfidenzintervall	(0,26; 1,16)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-5,5	
	95% Konfidenzintervall	(-15,8; 4,9)	
	Relatives Risiko	0,60	
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 1,10)	
	p-Wert	0,094	
	statistische Methodik:	Odds Ratio und Absolute Risikoreduktion mit exaktem Konfidenzintervall. Relatives Risiko mit asymptotischem Konfidenzintervall. p-Wert: Fisher's Exact Test	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**		
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (1)	12 (18)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,07	
	95% Konfidenzintervall	(0,002; 0,49)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-17,0	
	95% Konfidenzintervall	(-33,7; -0,2)	
	Relatives Risiko	0,08	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 0,60)	
	p-Wert	0,001	

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik:	Odds Ratio und Absolute Risikoreduktion mit exaktem Konfidenzintervall. Relatives Risiko mit asymptotischem Konfidenzintervall. p-Wert: Fisher's Exact Test	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.001 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.001			

ITT-ZVT-Population

In beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt jeweils ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Die Studie MEA115588 (MENSA) zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0{,}05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo. Die Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0{,}05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.10.3 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – RCT

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führte, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Die Dokumentation von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 32-wöchigen Behandlungszeitraum.
MEA115575 (SIRIUS)	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führte, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Die Dokumentation von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum.

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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen 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
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (<1)	4 (2)
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	66	69
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	3 (4)	3 (5)
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 7.02 ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 7.03			

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (<1)	4 (2)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,005; 2,41)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,7	
	95% Konfidenzintervall	(-12,1; 8,6)	
	Relatives Risiko	0,24	

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 2,12)	
	p-Wert	0,161	
	statistische Methodik:	Odds Ratio und Absolute Risikoreduktion mit exaktem Konfidenzintervall. Relatives Risiko mit asymptotischem Konfidenzintervall. p-Wert: Fisher's Exact Test	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (3)	2 (3)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,97	
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 13,75)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-17,4; 17,1)	
	Relatives Risiko	0,97	
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 6,68)	
	p-Wert	0,975	
	statistische Methodik:	Odds Ratio und Absolute Risikoreduktion mit exaktem Konfidenzintervall. Relatives Risiko mit asymptotischem Konfidenzintervall. p-Wert: Fisher's Exact Test	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.001 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.001		

ITT-ZVT-Population

In den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ist der Anteil der Patienten mit Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in beiden Behandlungsarmen sehr gering.

Beide Studien zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.1.10.4 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Anaphylaxie, Infektionen, Schwere Infektionen, Opportunistische Infektionen, Neoplasien, Malignome, Herzerkrankungen, Schwere Herzerkrankungen, Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse und Schwere ischämische Ereignisse. Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen. Fehlende Wirksamkeit wurde für zugelassene Produkte als unerwünschtes Ereignis eingestuft, nicht jedoch für experimentelle Therapien. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 32-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).
MEA115575 (SIRIUS)	Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Anaphylaxie, Infektionen, Schwere Infektionen, Opportunistische Infektionen, Neoplasien, Malignome, Herzerkrankungen, Schwere Herzerkrankungen, Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse und Schwere ischämische Ereignisse Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen. Fehlende Wirksamkeit wurde für zugelassene Produkte als unerwünschtes Ereignis eingestuft, nicht jedoch für experimentelle Therapien. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 24-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).

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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 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**
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse sind für die ITT-Population und die ITT-ZVT-Population dargestellt.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	194	191
Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	19 (10)	11 (6)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	4,0	
	95% Konfidenzintervall	(-5,9; 14,1)	

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Relatives Risiko	1,70	
	95% Konfidenzintervall	(0,83; 3,48)	
Systemische Reaktionen (Hypersensitivität)			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	3 (2)	4 (2)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-10,5; 9,5)	
	Relatives Risiko	0,74	
	95% Konfidenzintervall	(0,17; 3,26)	
Lokale Reaktionen an der Einstichstelle			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	17 (9)	7 (4)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	5,1	
	95% Konfidenzintervall	(-4,8; 15,1)	
	Relatives Risiko	2,39	
	95% Konfidenzintervall	(1,01; 5,63)	
Anaphylaxie			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Infektionen [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	102 (53)	113 (59)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	-6,6	
	95% Konfidenzintervall	(-16,6; 3,4)	
	Relatives Risiko	0,89	
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 1,06)	
Schwere Infektionen			

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	6 (3%)	5 (3%)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-9,5; 10,5)	
	Relatives Risiko	1,18	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 3,81)	
Opportunistische Infektionen			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	3 (2)	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	1,5	
	95% Konfidenzintervall	(-8,4; 11,5)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Neoplasien [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	2 (1)	5 (3)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,6	
	95% Konfidenzintervall	(-11,5; 8,4)	
	Relatives Risiko	0,39	
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 2,01)	
Malignome [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Herzerkrankungen [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	4 (2)	5 (3)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,6	
	95% Konfidenzintervall	(-10,5; 9,5)	
	Relatives Risiko	0,79	
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 2,89)	
Schwere Herzerkrankungen			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	1 (1)	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-9,5; 10,5)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	1 (1)	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-9,5; 10,5)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Schwere ischämische Ereignisse [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	statistische Methodik	[1] Malignome aus der Systemorganklasse gutartige, bösartige und unspezifische (einschließlich Zysten und Polypen) Neubildungen. Infektionen aus der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Herzerkrankungen aus der Systemorganklasse Herzerkrankungen. [2] Identifiziert durch das Safety Review Team	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	69	66
Systemische / lokale Reaktionen an der Einstichstelle			

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	7 (10)	4 (6)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	4,1	
	95% Konfidenzintervall	(-12,7; 21,1)	
	Relatives Risiko	1,67	
	95% Konfidenzintervall	(0,51; 5,45)	
Systemische Reaktionen (Hypersensitivität)			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	4 (6)	3 (5)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	1,3	
	95% Konfidenzintervall	(-15,4; 18,3)	
	Relatives Risiko	1,28	
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 5,48)	
Lokale Reaktionen an der Einstichstelle			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	4 (6)	2 (3)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	2,8	
	95% Konfidenzintervall	(-14,0; 19,7)	
	Relatives Risiko	1,91	
	95% Konfidenzintervall	(0,36; 10,10)	
Anaphylaxien			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Infektionen [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	34 (49)	37 (56)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Absolute Risikoreduktion (%)	-6,8	
	95% Konfidenzintervall	(-23,7; 10,3)	
	Relatives Risiko	0,88	
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 1,21)	
Schwere Infektionen			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	1 (1)	4 (6)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,6	
	95% Konfidenzintervall	(-21,2; 12,5)	
	Relatives Risiko	0,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 2,08)	
Opportunistische Infektionen			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	1 (2)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,5	
	95% Konfidenzintervall	(-18,3; 15,4)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Neoplasien [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	3 (5)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,5	
	95% Konfidenzintervall	(-21,2; 12,5)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Malignome [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	3 (5)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,5	
	95% Konfidenzintervall	(-21,2; 12,5)	
	Relatives Risiko	NBB	

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Herzerkrankungen [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	2 (3)	3 (5)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,6	
	95% Konfidenzintervall	(-18,3; 15,4)	
	Relatives Risiko	0,64	
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 3,70)	
Schwere Herzerkrankungen			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
Schwere ischämische Ereignisse [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	statistische Methodik	[1] Malignome aus der Systemorganklasse gutartige, bösartige und unspezifische (einschließlich Zysten und Polypen) Neubildungen. Infektionen aus der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre	

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
		Erkrankungen. Herzerkrankungen aus der Systemorganklasse Herzerkrankungen. [2] Identifiziert durch das Safety Review Team	
NBB=Nicht berechenbar; NB=nicht berichtet Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 7.55 ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014; Tabelle 7.34			

Tabelle 4-93: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-ZVT-Population

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
Systemische / lokale Reaktionen an der Einstichstelle			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	14 (8)	10 (6)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	1,37	
	95% Konfidenzintervall	(0,55; 3,54)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	1,9	
	95% Konfidenzintervall	(-8,4; 12,3)	
	Relatives Risiko	1,34	
	95% Konfidenzintervall	(0,61; 2,94)	
	p-Wert	0,464	
Systemische Reaktionen (Hypersensitivität)			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	3 (2)	4 (2)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,71	
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 4,28)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,6	
	95% Konfidenzintervall	(-11,0; 9,7)	
	Relatives Risiko	0,72	
	95% Konfidenzintervall	(0,16; 3,16)	
	p-Wert	0,659	
Lokale Reaktionen an der Einstichstelle			

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	12 (7)	6 (3)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	1,98	
	95% Konfidenzintervall	(0,67; 6,56)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	3,1	
	95% Konfidenzintervall	(-7,3; 13,4)	
	Relatives Risiko	1,91	
	95% Konfidenzintervall	(0,73; 4,99)	
	p-Wert	0,176	
Anaphylaxie			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Infektionen [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	97 (53)	109 (62)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,69	
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 1,07)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-9,2	
	95% Konfidenzintervall	(-19,4; 1,2)	
	Relatives Risiko	0,85	
	95% Konfidenzintervall	(0,71; 1,02)	
	p-Wert	0,077	
Schwere Infektionen			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	6 (3)	5 (3)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	1,15	
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 4,87)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,4	
	95% Konfidenzintervall	(-10,0; 10,8)	
	Relatives Risiko	1,15	
	95% Konfidenzintervall	(0,36; 3,69)	
	p-Wert	0,817	
Opportunistische Infektionen			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	3 (2)	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	1,6	
	95% Konfidenzintervall	(-8,8; 12,0)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,089	
Neoplasien [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	2 (1)	5 (3)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,38	
	95% Konfidenzintervall	(0,04; 2,34)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,8	
	95% Konfidenzintervall	(-12,1; 8,6)	
	Relatives Risiko	0,38	
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 1,95)	
	p-Wert	0,228	
Malignome [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Herzerkrankungen [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	4 (2)	4 (2)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,96	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 5,22)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-10,5; 10,3)	
	Relatives Risiko	0,96	
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 3,77)	
	p-Wert	0,949	
Schwere Herzerkrankungen			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	1 (<1)	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-9,8; 10,9)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,327	
Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	1 (<1)	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,5	

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(-9,8; 10,9)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,327	
Schwere ischämische Ereignisse [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	statistische Methodik	[1] Malignome aus der Systemorganklasse gutartige, bösartige und unspezifische (einschließlich Zysten und Polypen) Neubildungen. Infektionen aus der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen . Herzerkrankungen aus der Systemorganklasse Herzerkrankungen. [2] Identifiziert durch das Safety Review Team	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**		
Systemische / lokale Reaktionen an der Einstichstelle			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	7 (10)	4 (6)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	1,78	
	95% Konfidenzintervall	(0,42; 8,69)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	4,3	
	95% Konfidenzintervall	(-13,2; 21,0)	
	Relatives Risiko	1,70	
	95% Konfidenzintervall	(0,52; 5,53)	
	p-Wert	0,372	
Systemische Reaktionen (Hypersensitivität)			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	4 (6)	3 (5)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	1,31	
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 9,31)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	1,4	
	95% Konfidenzintervall	(-16,0; 18,4)	
	Relatives Risiko	1,29	
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 5,56)	
	p-Wert	0,728	
Lokale Reaktionen an der Einstichstelle			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	4 (6)	2 (3)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	2,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 22,74)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	2,9	
	95% Konfidenzintervall	(-14,5; 19,9)	
	Relatives Risiko	1,94	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 10,23)	
	p-Wert	0,425	
Anaphylaxien			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Infektionen [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	34 (51)	37 (57)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,78	

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 1,64)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-6,2	
	95% Konfidenzintervall	(-23,4; 11,1)	
	Relatives Risiko	0,89	
	95% Konfidenzintervall	(0,65; 1,22)	
	p-Wert	0,477	
Schwere Infektionen			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	1 (1)	4 (6)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,23	
	95% Konfidenzintervall	(0,005; 2,44)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,7	
	95% Konfidenzintervall	(-21,9; 12,5)	
	Relatives Risiko	0,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 2,11)	
	p-Wert	0,161	
Opportunistische Infektionen			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	1 (2)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,5	
	95% Konfidenzintervall	(-18,8; 15,7)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,308	
Neoplasien [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	3 (5)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,6	

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(-21,8; 12,6)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,075	
Malignome [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	3 (5)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,6	
	95% Konfidenzintervall	(-21,8; 12,6)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,075	
Herzerkrankungen [1]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	2 (3)	3 (5)
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	0,64	
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 5,77)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,6	
	95% Konfidenzintervall	(-18,9; 15,5)	
	Relatives Risiko	0,65	
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 3,75)	
	p-Wert	0,624	
Schwere Herzerkrankungen			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Schwere ischämische Ereignisse [2]			
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis n (%)	0	0
	Behandlungsunterschied zu Placebo		
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	statistische Methodik	[1] Malignome aus der Systemorganklasse gutartige, bösartige und unspezifische (einschließlich Zysten und Polypen) Neubildungen. Infektionen aus der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Herzerkrankungen aus der Systemorganklasse Herzerkrankungen. [2] Identifiziert durch das Safety Review Team	

NBB=Nicht berechenbar, NB=nicht berichtet

Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.002; ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015); Tabelle 7.55
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.002

ITT-ZVT-Population

In beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt jeweils ein höherer Anteil an Patienten mit systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

In beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) liegt jeweils ein niedrigerer Anteil an Patienten mit Infektionen für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor.

In den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) ist der Anteil der Patienten mit folgenden unerwünschten Ereignissen sehr gering bzw. diese sind nicht aufgetreten: Anaphylaxie, Schwere Infektionen, Opportunistische Infektionen, Neoplasien, Malignome, Herzerkrankungen, Schwere Herzerkrankungen, Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse und Schwere ischämische Ereignisse.

Beide Studien zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

ITT-Population

Die Ergebnisse in der ITT-Population, welche für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, sind mit denen in der ITT-ZVT-Population vergleichbar.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse: Mortalität – RCT

In jeder der beiden Studien, MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS), wurde jeweils im Placebo-Vergleichsarm, nur ein Patient mit tödlichem UE beobachtet.

In der Studie MEA115588 (MENSA) hatte ein Patient (51 Jahre, männlich, aus Korea, Behandlungsarm: Placebo) einen tödlichen Verkehrsunfall, In der Studie MEA115575 (SIRIUS) erlitt eine Patientin (38 Jahre, weiblich, aus Deutschland, Behandlungsarm: Placebo) tödliche gastrointestinale Blutungen. Weitere Details zu den Patienten mit tödlichem UE finden sich in den Studienberichten ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 47 und Kapitel 14.1; ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014): Kapitel 14.1).

Auf Grund der geringen Anzahl an Todesfällen wird hier auf die Durchführung von Subgruppenanalysen, sowie deren ausführliche Darstellung, verzichtet.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu Asthma Exazerbationen – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalyse: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) – RCT

4.3.1.3.2.2.1.1 Subgruppenanalyse: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

In Kapitel 4.2.5.5 wurden u.a. alle a priori geplanten und/oder für den Studienbericht MEA115588 (MENSA) durchgeführten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen dargestellt. Diese beziehen

sich auf die ITT-Population und sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht relevant (vgl. Kapitel 4.2.5.2.1). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen fließen nicht in die Bewertung ein und werden im Dossier nicht dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse sind jedoch im Studienbericht dargestellt.

a. A priori für die ITT-Population geplante Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population erfolgte für die Nutzendossiererstellung nachträglich eine erneute Berechnung aller auf diesen Endpunkt bezogenen a priori geplanten und im Studienbericht der MEA115588 (MENSA) dargestellten Subgruppenanalysen.

Hierbei handelt es sich um eine reine Wiederholung der ursprünglichen Subgruppenanalysen im Studienbericht. Lediglich wurde anstelle der ITT-Population die für die Nutzenbewertung relevante Zielpopulation (ITT-ZVT) zugrunde gelegt.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	156	151
	Exazerbation Jahresrate	0,89	1,75
	Rate Ratio	0,51	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 0,70)	
	p-Wert	<0,001	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	28	25
	Exazerbation Jahresrate	0,52	2,17
	Rate Ratio	0,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,09; 0,66)	
	p-Wert	0,006	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.021			

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
18-29 Jahre	Anzahl der Patienten, n	9	11
	Anzahl der Patienten mit 0 Exazerbationen, n	7 (78)	7 (64)
	Anzahl der Patienten mit 1 Exazerbation, n (%)	2 (22)	1 (9)
	Anzahl der Patienten mit 2 Exazerbation, n (%)	0	1 (9)
	Anzahl der Patienten mit 3 Exazerbation, n (%)	0	0
	Anzahl der Patienten mit 4 Exazerbation, n (%)	0	2 (18)
30-49 Jahre	Anzahl der Patienten, n	65	69
	Anzahl der Patienten mit 0 Exazerbationen, n (%)	38 (58)	26 (38)
	Anzahl der Patienten mit 1 Exazerbation, n (%)	16 (25)	19 (28)
	Anzahl der Patienten mit 2 Exazerbation, n (%)	4 (6)	12 (17)
	Anzahl der Patienten mit 3 Exazerbation, n (%)	4 (6)	7 (10)
	Anzahl der Patienten mit 4 Exazerbation, n (%)	0	1 (1)
	Anzahl der Patienten mit 5 Exazerbation, n (%)	2 (3)	1 (1)
	Anzahl der Patienten mit 6 Exazerbation, n (%)	0	3 (4)
	Anzahl der Patienten mit 7 Exazerbation, n (%)	1 (2)	0
50-64 Jahre	Anzahl der Patienten, n	82	71
	Anzahl der Patienten mit 0 Exazerbationen, n (%)	54 (66)	36 (51)
	Anzahl der Patienten mit 1 Exazerbation, n (%)	18 (22)	19 (27)
	Anzahl der Patienten mit 2 Exazerbation, n (%)	7 (9)	10 (14)
	Anzahl der Patienten mit 3 Exazerbation, n (%)	2 (2)	2 (3)

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Anzahl der Patienten mit 4 Exazerbation, n (%)	0	1 (1)
	Anzahl der Patienten mit 5 Exazerbation, n (%)	1 (1)	2 (3)
	Anzahl der Patienten mit 6 Exazerbation, n (%)	0	1 (1)
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten, n	28	25
	Anzahl der Patienten mit 0 Exazerbationen, n (%)	23 (82)	8 (32)
	Anzahl der Patienten mit 1 Exazerbation, n (%)	3 (11)	9 (36)
	Anzahl der Patienten mit 2 Exazerbation, n (%)	0	4 (16)
	Anzahl der Patienten mit 3 Exazerbation, n (%)	0	1 (4)
	Anzahl der Patienten mit 4 Exazerbation, n (%)	1 (4)	1 (4)
	Anzahl der Patienten mit 5 Exazerbation, n (%)	0	0
	Anzahl der Patienten mit 6 Exazerbation, n (%)	0	1 (4)
	Anzahl der Patienten mit 7 Exazerbation, n (%)	0	0
	Anzahl der Patienten mit 8 Exazerbation, n (%)	0	1 (4)
	Anzahl der Patienten mit 9 Exazerbation, n (%)	1 (4)	0
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.042			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	74	77
	Exazerbation Jahresrate	0,68	1,70
	Rate Ratio	0,40	
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 0,68)	
	p-Wert	<0,001	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	110	99
	Exazerbation Jahresrate	0,93	1,86
	Rate Ratio	0,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 0,73)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.022			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Gewicht - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Gewicht – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Gewicht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
≤60 kg	Anzahl der Patienten n [1]	37	26
	Exazerbation Jahresrate	0,62	1,77
	Rate Ratio	0,35	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 0,90)	
	p-Wert	0,030	
>60-≤75 kg	Anzahl der Patienten n [1]	63	60
	Exazerbation Jahresrate	0,80	2,00
	Rate Ratio	0,40	
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 0,67)	
	p-Wert	<0,001	
>75-≤90 kg	Anzahl der Patienten n [1]	53	51
	Exazerbation Jahresrate	0,77	1,47
	Rate Ratio	0,52	
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 0,91)	
	p-Wert	0,022	
>90 kg	Anzahl der Patienten n [1]	31	39
	Exazerbation Jahresrate	1,22	1,93
	Rate Ratio	0,63	
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 1,27)	
	p-Wert	0,198	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.025			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	101	94
	Exazerbation Jahresrate	0,99	1,81
	Rate Ratio	0,55	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 0,80)	
	p-Wert	0,002	
>60-80%	Anzahl der Patienten n [1]	65	58
	Exazerbation Jahresrate	0,66	2,07
	Rate Ratio	0,32	
	95% Konfidenzintervall	(0,17; 0,58)	
	p-Wert	<0,001	
>80%	Anzahl der Patienten n [1]	18	24
	Exazerbation Jahresrate	0,68	1,11
	Rate Ratio	0,61	
	95% Konfidenzintervall	(0,23; 1,63)	
	p-Wert	0,323	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.026			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Anzahl der Exazerbationen vor Screening - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Anzahl der Exazerbationen vor Screening – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
2	Anzahl der Patienten n [1]	70	82
	Exazerbation Jahresrate	0,58	1,14
	Rate Ratio	0,51	
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 0,90)	
	p-Wert	0,020	
3	Anzahl der Patienten n [1]	45	45
	Exazerbation Jahresrate	0,49	1,58
	Rate Ratio	0,31	
	95% Konfidenzintervall	(0,17; 0,59)	
	p-Wert	<0,001	
≥4	Anzahl der Patienten n [1]	69	49
	Exazerbation Jahresrate	1,44	3,37
	Rate Ratio	0,43	
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 0,68)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.027			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	90	83
	Exazerbation Jahresrate	0,90	1,42
	Rate Ratio	0,64	
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 0,93)	
	p-Wert	0,019	
USA	Anzahl der Patienten n [1]	20	23
	Exazerbation Jahresrate	1,30	2,38
	Rate Ratio	0,55	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 1,65)	
	p-Wert	0,282	
Japan	Anzahl der Patienten n [1]	15	13
	Exazerbation Jahresrate	1,01	2,91
	Rate Ratio	0,35	
	95% Konfidenzintervall	(0,09; 1,37)	
	p-Wert	0,131	
Korea	Anzahl der Patienten n [1]	14	15
	Exazerbation Jahresrate	0,68	3,17
	Rate Ratio	0,22	
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,88)	
	p-Wert	0,033	
Süd- und Zentral-amerika	Anzahl der Patienten n [1]	21	19
	Exazerbation Jahresrate	0,60	1,37
	Rate Ratio	0,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,19; 1,00)	
	p-Wert	0,050	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	24	23
	Exazerbation Jahresrate	0,25	1,63
	Rate Ratio	0,15	
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,48)	
	p-Wert	0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.028			

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Nord-amerika	Anzahl der Patienten n [1]	31	35
	Exazerbation Jahresrate	0,92	2,55
	Rate Ratio	0,36	
	95% Konfidenzintervall	(0,17; 0,78)	
	p-Wert	0,009	
Nordost-asien	Anzahl der Patienten n [1]	29	28
	Exazerbation Jahresrate	0,98	3,17
	Rate Ratio	0,31	
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 0,82)	
	p-Wert	0,018	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.040, 31.041			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Oraler Kortikosteroiddauertherapie bei Baseline - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Orale Kortikosteroiddauertherapie bei Baseline – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Ja	Anzahl der Patienten n [1]	50	43
	Exazerbation Jahresrate	1,72	2,10
	Rate Ratio	0,82	
	95% Konfidenzintervall	(0,51; 1,31)	
	p-Wert	0,404	
Nein	Anzahl der Patienten n [1]	134	133
	Exazerbation Jahresrate	0,56	1,69
	Rate Ratio	0,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,50)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS)*, Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe *Die Aufnahme dieses Faktors hat keinen Effekt auf die Ergebnisse und ist daher als redundant anzusehen	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.029			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Reversibilität bei Screening - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Reversibilität bei Screening – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Reversibel	Anzahl der Patienten n [1]	138	139
	Exazerbation Jahresrate	0,67	1,64
	Rate Ratio	0,41	
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 0,59)	
	p-Wert	<0,001	
Nicht-Reversibel	Anzahl der Patienten n [1]	43	35
	Exazerbation Jahresrate	1,31	2,26
	Rate Ratio	0,58	
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 1,05)	
	p-Wert	0,074	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt (5 Patienten ohne Reversibilität bei Screening konnten keiner Subgruppe zugeordnet werden).	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.030			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Bisheriger Gebrauch von Omalizumab - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Bisheriger Gebrauch von Omalizumab – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Ja	Anzahl der Patienten n [1]	24	21
	Exazerbation Jahresrate	1,47	2,14
	Rate Ratio	0,69	
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 1,37)	
	p-Wert	0,286	
Nein	Anzahl der Patienten n [1]	160	155
	Exazerbation Jahresrate	0,78	1,68
	Rate Ratio	0,46	
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 0,65)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.038			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
<150 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	35	29
	Exazerbation Jahresrate	1,27	1,89
	Rate Ratio	0,67	
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 1,37)	
	p-Wert	0,271	
150- <300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	51	46
	Exazerbation Jahresrate	0,69	1,11
	Rate Ratio	0,62	
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 1,25)	
	p-Wert	0,181	
300- <500 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	32	38
	Exazerbation Jahresrate	0,75	1,64
	Rate Ratio	0,46	
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,94)	
	p-Wert	0,033	
≥500 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	64	62
	Exazerbation Jahresrate	0,54	2,08
	Rate Ratio	0,26	
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 0,43)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Prozentualer FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt (3 Patienten ohne Werte für Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline konnten keiner Subgruppe zugeordnet werden).	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.032			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<150 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	33	19
	Exazerbation Jahresrate	1,25	1,32
	Rate Ratio	0,94	
	95% Konfidenzintervall	(0,41; 2,15)	
	p-Wert	0,889	
150- <300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	44	51
	Exazerbation Jahresrate	0,65	1,35
	Rate Ratio	0,48	
	95% Konfidenzintervall	(0,25; 0,93)	
	p-Wert	0,029	
300- <500 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	44	46
	Exazerbation Jahresrate	0,79	1,65
	Rate Ratio	0,48	
	95% Konfidenzintervall	(0,25; 0,91)	
	p-Wert	0,024	
≥500 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	59	58
	Exazerbation Jahresrate	0,46	2,27
	Rate Ratio	0,20	
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 0,35)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt (6 Patienten ohne Werte für Eosinophilenspiegel im Blut zu Screening konnten keiner Subgruppe zugeordnet werden).	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.031			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Ja	Anzahl der Patienten n [1]	139	115
	Exazerbation Jahresrate	0,93	1,61
	Rate Ratio	0,58	
	95% Konfidenzintervall	(0,41; 0,82)	
	p-Wert	0,002	
Nein	Anzahl der Patienten n [1]	45	61
	Exazerbation Jahresrate	0,56	1,94
	Rate Ratio	0,29	
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 0,57)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.033			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Ja	Anzahl der Patienten n [1]	147	155
	Exazerbation Jahresrate	0,68	1,76
	Rate Ratio	0,39	
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 0,54)	
	p-Wert	<0,001	
Nein	Anzahl der Patienten n [1]	33	19
	Exazerbation Jahresrate	1,25	1,32
	Rate Ratio	0,94	
	95% Konfidenzintervall	(0,41; 2,15)	
	p-Wert	0,889	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt (6 Patienten ohne Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening konnten keiner Subgruppe zugeordnet werden).	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.034			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut - Einschlusskriterium (≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn; ≥150/mcl bei Screening; ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn und ≥150/mcl bei Screening) - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut - Einschlusskriterium – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studien-beginn	Anzahl der Patienten n [1]	37	21
	Exazerbation Jahresrate	1,14	1,53
	Rate Ratio	0,74	
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 1,72)	
	p-Wert	0,488	
≥150/mcl bei Screening	Anzahl der Patienten n [1]	45	61
	Exazerbation Jahresrate	0,56	1,94
	Rate Ratio	0,29	
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 0,57)	
	p-Wert	<0,001	
≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studien-beginn und ≥150/mcl bei Screening	Anzahl der Patienten n [1]	102	94
	Exazerbation Jahresrate	0,72	1,58
	Rate Ratio	0,46	
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 0,68)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.035			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Nasenpolypen bei Screening - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Nasenpolypen bei Screening – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Ja	Anzahl der Patienten n [1]	28	32
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Nein	Anzahl der Patienten n [1]	156	144
	Exazerbation Jahresrate	0,96	1,89
	Rate Ratio	0,51	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 0,71)	
	p-Wert	<0,001	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.025, 31.037

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Baseline IgE-Konzentration - a priori

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Baseline IgE-Konzentration – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≤30 U/ml	Anzahl der Patienten n [1]	24	26
	Exazerbation Jahresrate	1,37	1,59
	Rate Ratio	0,86	
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 1,92)	
	p-Wert	0,712	
>30-≤700 U/ml	Anzahl der Patienten n [1]	123	118
	Exazerbation Jahresrate	0,70	1,67
	Rate Ratio	0,42	
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 0,61)	
	p-Wert	<0,001	
>700 U/ml	Anzahl der Patienten n [1]	25	23
	Exazerbation Jahresrate	0,62	2,05
	Rate Ratio	0,30	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 0,72)	
	p-Wert	0,007	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt (21 Patienten ohne Wert für IgE-Konzentration zu Baseline konnten keiner Subgruppe zugeordnet werden)	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.036			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

b. Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen und Interaktionstests – ITT-ZVT-Population

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Für die folgenden Subgruppenanalysen nach Alter wurde nur der Interaktionstest basierend auf der ITT-ZVT-Population post-hoc durchgeführt. Die Subgruppenanalysen nach Alter wurde bereits im Abschnitt „A priori geplante und im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population“ aufgeführt.

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter - post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	156	151
	Exazerbation Jahresrate	0,89	1,75
	Rate Ratio	0,51	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 0,70)	
	p-Wert	<0,001	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	28	25
	Exazerbation Jahresrate	0,52	2,17
	Rate Ratio	0,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,09; 0,66)	
	p-Wert	0,006	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	0,377	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	59	59
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	25	40
	Exazerbation Jahresrate	1,42	2,03
	Rate Ratio	0,70	
	95% Konfidenzintervall	(0,47; 1,04)	
	p-Wert	0,076	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	8	6
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	3	5
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	NBB	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse für die Subgruppe ≥65 Jahre konnte aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt werden.	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter – ITT-ZVT-Population**	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.021; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.033, 31.130		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Für die folgenden Subgruppenanalysen nach Geschlecht wurde nur der Interaktionstest basierend auf der ITT-ZVT-Population post-hoc durchgeführt. Die Subgruppenanalysen nach Geschlecht wurde bereits im Abschnitt „A priori geplante und im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population“ aufgeführt.

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	74	77
	Exazerbation Jahresrate	0,68	1,70
	Rate Ratio	0,40	
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 0,68)	
	p-Wert	<0,001	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	110	99
	Exazerbation Jahresrate	0,93	1,86
	Rate Ratio	0,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 0,73)	
	p-Wert	<0,001	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,410	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	24	36
	Exazerbation Jahresrate	0,96	2,04
	Rate Ratio	0,47	
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 0,92)	
	p-Wert	0,028	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	43	29
	Exazerbation Jahresrate	1,61	2,16
	Rate Ratio	0,74	
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 1,25)	
	p-Wert	0,261	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,278	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.022; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.034		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region– post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	90	83
	Exazerbation Jahresrate	0,90	1,42
	Rate Ratio	0,64	
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 0,93)	
	p-Wert	0,19	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	94	93
	Exazerbation Jahresrate	0,76	2,24
	Rate Ratio	0,34	
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 0,54)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,090	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	49	48
	Exazerbation Jahresrate	1,30	1,94
	Rate Ratio	0,67	
	95% Konfidenzintervall	(0,42; 1,06)	
	p-Wert	0,087	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	18	17
	Exazerbation Jahresrate	1,72	2,65

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Rate Ratio	0,65	
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 1,27)	
	p-Wert	0,206	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,912	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.023; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.035		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	101	94
	Exazerbation Jahresrate	0,98	1,70
	Rate Ratio	0,58	
	95% Konfidenzintervall	(0,40; 0,83)	
	p-Wert	0,004	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
>60%	Anzahl der Patienten n [1]	83	82
	Exazerbation Jahresrate	0,68	1,84
	Rate Ratio	0,37	
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,62)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,198	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	33	34
	Exazerbation Jahresrate	1,48	2,40
	Rate Ratio	0,62	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 1,04)	
	p-Wert	0,069	
>60%	Anzahl der Patienten n [1]	34	31
	Exazerbation Jahresrate	1,22	1,72
	Rate Ratio	0,71	
	95% Konfidenzintervall	(0,39; 1,29)	
	p-Wert	0,259	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,737	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.024; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.036		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	86	75
	Exazerbation Jahresrate	1,00	1,47
	Rate Ratio	0,68	
	95% Konfidenzintervall	(0,42; 1,11)	
	p-Wert	0,126	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	96	100
	Exazerbation Jahresrate	0,70	1,97
	Rate Ratio	0,36	
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 0,53)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,045	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe (3 Patienten ohne Werte für Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline konnten keiner Subgruppe zugeordnet werden) [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	33	37
	Exazerbation Jahresrate	1,44	2,03
	Rate Ratio	0,71	
	95% Konfidenzintervall	(0,42; 1,19)	
	p-Wert	0,192	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	34	28
	Exazerbation Jahresrate	1,32	2,30
	Rate Ratio	0,57	
	95% Konfidenzintervall	(0,33; 1,00)	
	p-Wert	0,051	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,599	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.087 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.111			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut. Der durchgeführte Interaktionstest in der Studie MEA115588 (MENSA) ergab einen Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Modifikation des

Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Außerdem ist hervorzuheben, dass in beiden betrachteten Subgruppen ein positiver Mepolizumab-Behandlungseffekt beobachtet wurde.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.2.1.2 Subgruppenanalyse: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplanten und/oder für den Studienbericht durchgeführten. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Alter – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	156	151
	Exazerbation Jahresrate	0,05	0,14
	Rate Ratio	0,36	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 0,94)	
	p-Wert	0,038	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	28	25
	Exazerbation Jahresrate	0,08	0,29
	Rate Ratio	0,28	
	95% Konfidenzintervall	(0,04; 1,84)	
	p-Wert	0,186	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert [2]	0,718	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	59	59
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	3	7
	Exazerbation Jahresrate	0,09	0,25
	Rate Ratio	0,37	
	95% Konfidenzintervall	(0,09; 1,51)	
	p-Wert	0,167	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	8	6
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	0
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	NBB	

Studie Subgruppe	Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Alter – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse für die Subgruppe ≥65 Jahre konnte nicht durchgeführt werden, da in keinem der beiden Behandlungsarmen ein Ereignis beobachtet wurde.	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.043;
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.037, 31.130

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Geschlecht – post-hoc

Studie Subgruppe	Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	74	77
	Exazerbation Jahresrate	0,05	0,19
	Rate Ratio	0,28	
	95% Konfidenzintervall	(0,09; 0,88)	
	p-Wert	0,029	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	110	99
	Exazerbation Jahresrate	0,07	0,13

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Rate Ratio	0,56	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 1,75)	
	p-Wert	0,322	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,314	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	24	36
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	3
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	43	29
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	3	4
	Exazerbation Jahresrate	0,11	0,34
	Rate Ratio	0,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 1,52)	
	p-Wert	0,155	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	NBB	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse für die Subgruppe Männlich konnte nicht durchgeführt werden, da im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.044; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.038, 31.131			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Region – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	90	83
	Exazerbation Jahresrate	0,04	0,09
	Rate Ratio	0,49	
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 1,72)	
	p-Wert	0,264	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	94	93
	Exazerbation Jahresrate	0,09	0,24

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Rate Ratio	0,36	
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 1,09)	
	p-Wert	0,072	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,943	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	49	48
	Exazerbation Jahresrate	0,08	0,19
	Rate Ratio	0,41	
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 2,38)	
	p-Wert	0,318	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	18	17
	Exazerbation Jahresrate	0,08	0,34
	Rate Ratio	0,25	
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 2,46)	
	p-Wert	0,233	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,790	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.045; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.039		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	101	94
	Exazerbation Jahresrate	0,08	0,20
	Rate Ratio	0,38	
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 1,03)	
	p-Wert	0,057	
>60%	Anzahl der Patienten n [1]	83	82
	Exazerbation Jahresrate	0,04	0,11
	Rate Ratio	0,42	
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 1,79)	
	p-Wert	0,240	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,686	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	33	34
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	3	5
	Exazerbation Jahresrate	0,15	0,33
	Rate Ratio	0,45	
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 2,01)	
	p-Wert	0,295	
>60%	Anzahl der Patienten n [1]	34	31
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	2
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	NBB	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da für die Subgruppe FEV_1 % Sollwert >60% im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.046; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.012, 31.040, 31.134			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	86	75
	Exazerbation Jahresrate	0,08	0,17
	Rate Ratio	0,49	
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 2,21)	
	p-Wert	0,353	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	96	100
	Exazerbation Jahresrate	0,08	0,18
	Rate Ratio	0,47	
	95% Konfidenzintervall	(0,19; 1,20)	
	p-Wert	0,114	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,957	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe (3 Patienten ohne Werte für Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline konnten keiner Subgruppe zugeordnet werden) [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	33	37

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	3	4
	Exazerbation Jahresrate	0,17	0,25
	Rate Ratio	0,68	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 3,52)	
	p-Wert	0,644	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	34	28
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	3
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	NBB	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da für die Subgruppe ≥300 Zellen/mcl im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.088; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.020, 31.112, 31.133			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.2.1.3 Subgruppenanalyse: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplanten und/oder für den Studienbericht durchgeführten. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Alter – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	156	151
	Exazerbation Jahresrate	0,02	0,04
	Rate Ratio	0,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 1,40)	
	p-Wert	0,188	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	28	25
	Exazerbation Jahresrate	0,07	0,19
	Rate Ratio	0,35	
	95% Konfidenzintervall	(0,06, 2,10)	
	p-Wert	0,251	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	0,933	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	59	59
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	7
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	8	6
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	0
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	NBB	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da für die Subgruppe <65 Jahre im Behandlungsarm Mepolizumab, sowie für die Subgruppe ≥65 Jahre in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis beobachtet wurde.	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.047;
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.041, 31.130

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Geschlecht – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	74	77
	Exazerbation Jahresrate	0,03	0,08
	Rate Ratio	0,36	
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 2,36)	
	p-Wert	0,285	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	110	99
	Exazerbation Jahresrate	0,04	0,09
	Rate Ratio	0,39	
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 1,92)	
	p-Wert	0,244	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,877	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	24	36
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	3

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	43	29
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	4
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	NBB	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.048;
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.042, 31.131

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Region – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	90	83
	Exazerbation Jahresrate	0,008	0,05
	Rate Ratio	0,15	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 2,38)	
	p-Wert	0,179	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	94	93
	Exazerbation Jahresrate	0,03	0,08
	Rate Ratio	0,41	
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 2,13)	
	p-Wert	0,291	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,477	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	49	48
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	4
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	NBB	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	18	17
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	3
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	NBB	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.049; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.043, 31.132			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	101	94
	Exazerbation Jahresrate	0,03	0,11
	Rate Ratio	0,30	
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 1,39)	
	p-Wert	0,125	
>60%	Anzahl der Patienten n [1]	83	82
	Exazerbation Jahresrate	0,02	0,05
	Rate Ratio	0,41	
	95% Konfidenzintervall	(0,04; 4,17)	
	p-Wert	0,449	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,784	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	33	34
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	5
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	NBB	
>60%	Anzahl der Patienten n [1]	34	31
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	2
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	NBB	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.050; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.012, 31.044, 31.134			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	86	75
	Exazerbation Jahresrate	0,03	0,08
	Rate Ratio	0,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 2,48)	
	p-Wert	0,353	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	96	100
	Exazerbation Jahresrate	0,01	0,04
	Rate Ratio	0,26	
	95% Konfidenzintervall	(0,04; 1,71)	
	p-Wert	0,159	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,563	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe (3 Patienten ohne Werte für Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline konnten keiner Subgruppe zugeordnet werden) [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	33	37
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	4
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	34	28
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	3
	Exazerbation Jahresrate	NBB	NBB
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert [2]	NBB	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert	NBB	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen GLM ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.089
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.020; 31.113, 31.133

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalyse: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – RCT

4.3.1.3.2.2.2.1 Subgruppenanalyse: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder für den Studienbericht durchgeführt. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	156	151
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	36,9	56,1
	95% Konfidenzintervall	(29,8; 45,1)	(48,2; 64,3)
	Hazard Ratio	0,52	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 0,73)	
	p-Wert	<0,001	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	28	25
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	18,3	68,5
	95% Konfidenzintervall	(8,0; 38,5)	(50,2; 85,3)
	Hazard Ratio	0,14	
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,41)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [3]	0,018	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	[2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe		
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	59	59
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	25	40
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	43,0	68,9
	95% Konfidenzintervall	(31,5; 56,7)	(56,8; 80,3)
	Hazard Ratio	0,48	
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 0,80)	
	p-Wert	0,005	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	8	6
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	3	5
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	48,6	83,3
	95% Konfidenzintervall	(18,7; 88,2)	(48,3; 99,2)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [3]	NBB	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse für die Subgruppe ≥65 Jahre konnte aufgrund einer zu geringen	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Alter – ITT-ZVT-Population**	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt werden.		
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.021, 31.051; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.045, 31.130		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) einen Hinweis ($p<0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

Außerdem ist hervorzuheben, dass sowohl in der Studie MEA115588 (MENSA), als auch in der Studie MEA115575 (SIRIUS) in beiden betrachteten Subgruppen ein positiver Mepolizumab-Behandlungseffekt beobachtet wurde.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	74	77
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	27,6	53,6
	95% Konfidenzintervall	(18,7; 39,4)	(42,9; 65,1)
	Hazard Ratio	0,40	
	95% Konfidenzintervall	(0,23; 0,69)	
	p-Wert	0,001	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	110	99
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	38,5	61,3
	95% Konfidenzintervall	(30,0; 48,4)	(51,5; 71,2)
	Hazard Ratio	0,45	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 0,68)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [3]	0,845	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	24	36
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	37,5	71,2
	95% Konfidenzintervall	(21,6; 59,7)	(55,8; 84,9)
	Hazard Ratio	0,40	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 0,90)	
	p-Wert	0,026	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	43	29
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	47,1	69,0
	95% Konfidenzintervall	(33,1; 63,5)	(52,1; 84,4)
	Hazard Ratio	0,53	
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 1,03)	
	p-Wert	0,063	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [3]	0,456	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen:	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.022, 31.052; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.034, 31.046	

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	90	83
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	40,0	55,9
	95% Konfidenzintervall	(30,6; 51,1)	(45,4; 67,0)
	Hazard Ratio	0,61	
	95% Konfidenzintervall	(0,39; 0,95)	
	p-Wert	0,030	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	94	93
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	28,3	59,8
	95% Konfidenzintervall	(20,2; 38,8)	(49,9; 70,0)
	Hazard Ratio	0,29	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 0,48)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [3]	0,056	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	49	48
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	38,7	65,1
	95% Konfidenzintervall	(26,4; 54,3)	(51,6; 78,2)
	Hazard Ratio	0,51	
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 0,91)	
	p-Wert	0,024	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	18	17
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	55,6	87,2
	95% Konfidenzintervall	(34,9; 78,4)	(66,5; 97,9)
	Hazard Ratio	0,37	
	95% Konfidenzintervall	(0,16; 0,86)	
	p-Wert	0,020	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [3]	0,655	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.023, 31.053; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.035, 31.047		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline– ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	101	94
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	39,4	60,1
	95% Konfidenzintervall	(30,5; 49,8)	(50,2; 70,3)
	Hazard Ratio	0,52	
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 0,79)	
	p-Wert	0,002	
>60%)	Anzahl der Patienten n [1]	83	82
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	27,5	55,3
	95% Konfidenzintervall	(19,1; 38,8)	(44,8; 66,4)
	Hazard Ratio	0,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,19; 0,57)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [3]	0,217	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region und Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable). [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen:	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe		
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	33	34
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	51,3	78,2
	95% Konfidenzintervall	(35,3; 69,6)	(63,0; 90,3)
	Hazard Ratio	0,36	
	95% Konfidenzintervall	(0,19; 0,69)	
	p-Wert	0,002	
>60%	Anzahl der Patienten n [1]	34	31
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	36,2	61,8
	95% Konfidenzintervall	(22,4; 54,8)	(45,2; 78,5)
	Hazard Ratio	0,57	
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 1,18)	
	p-Wert	0,128	
Interaktionstest Medikation* FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [3]	0,320	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.024, 31.054; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.036, 31.048		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	86	75
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	39,0	50,0
	95% Konfidenzintervall	(29,4; 50,5)	(39,1; 62,1)
	Hazard Ratio	0,68	
	95% Konfidenzintervall	(0,42; 1,11)	
	p-Wert	0,121	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	96	100
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	30,6	63,2
	95% Konfidenzintervall	(22,3; 40,9)	(53,7; 72,6)
	Hazard Ratio	0,34	
	95% Konfidenzintervall	(0,22; 0,54)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [3]	0,045	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe (3 Patienten ohne Werte für Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline konnten keiner Subgruppe zugeordnet werden) [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	33	37

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	46,6	65,7
	95% Konfidenzintervall	(31,3; 65,1)	(50,3; 80,5)
	Hazard Ratio	0,59	
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 1,14)	
	p-Wert	0,117	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	34	28
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	40,2	77,2
	95% Konfidenzintervall	(25,6; 59,0)	(60,3; 90,7)
	Hazard Ratio	0,30	
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 0,62)	
	p-Wert	0,001	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [3]	0,168	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.090 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.114			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut. Der durchgeführte Interaktionstest in der Studie MEA115588 (MENSA) ergab einen Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Außerdem ist hervorzuheben, dass sowohl in der Studie MEA115588 (MENSA), als auch in der Studie MEA115575 (SIRIUS) in beiden betrachteten Subgruppen ein positiver Mepolizumab-Behandlungseffekt beobachtet wurde.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.2.2.2 Subgruppenanalyse: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder für den Studienbericht durchgeführt. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Alter – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	156	151
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	6,0	10,2
	95% Konfidenzintervall	(3,2; 11,2)	(6,3; 16,4)
	Hazard Ratio	0,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,19; 1,02)	
	p-Wert	0,055	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	28	25
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	7,3	24,6
	95% Konfidenzintervall	(1,9; 26,1)	(11,9; 46,8)
	Hazard Ratio	0,16	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 0,94)	
	p-Wert	0,043	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [3]	0,543	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	59	59
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	3	7
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	5,2	12,0
	95% Konfidenzintervall	(1,7; 15,2)	(5,9; 23,5)
	Hazard Ratio	0,42	
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 1,64)	
	p-Wert	0,215	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	8	6
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	0
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	0
	95% Konfidenzintervall	NBB	NBB
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [3]	NBB	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region und OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse für die Subgruppe ≥65 Jahre konnte nicht durchgeführt werden, da in keinem der beiden Behandlungsarmen ein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.056; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.049, 31.130			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter. In der Studie MEA115575 (SIRIUS) war die Durchführung eines Interaktionstests aufgrund von Nullzellen in der Subgruppe „Alter ≥65“ nicht sinnvoll. Es gab in dieser Subgruppe keine Patienten mit einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Eine Schätzung der Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation war ebenso wie die Schätzung des Hazard Ratios aufgrund der Datenlage nicht möglich.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Geschlecht – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	74	77
	Wahrscheinlichkeit einer	6,9	14,4

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Exazerbation (%) [2]		
	95% Konfidenzintervall	(2,9; 15,8)	(8,2; 24,5)
	Hazard Ratio	0,41	
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 1,24)	
	p-Wert	0,116	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	110	99
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	5,7	10,5
	95% Konfidenzintervall	(2,6; 12,2)	(5,8; 18,7)
	Hazard Ratio	0,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,16; 1,23)	
	p-Wert	0,118	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [3]	0,853	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe		
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	24	36
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n,	0	3
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	8,4
	95% Konfidenzintervall	NBB	(2,8; 23,9)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	43	29
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	3	4
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	7,5	13,9
	95% Konfidenzintervall	(2,5; 21,5)	(5,5; 33,0)
	Hazard Ratio	0,37	
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 1,81)	
	p-Wert	0,220	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [3]	NBB	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse für die Subgruppe Männlich konnte nicht durchgeführt werden, da im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.044, 31.057; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.038, 31.050, 31.131			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

In der Studie MEA115575 (SIRIUS) war die Durchführung eines Interaktionstests aufgrund einer Nullzelle in der Subgruppe „Männlich“ nicht sinnvoll. Es gab in der Mepolizumab-Gruppe dieser Subgruppe keine Patienten mit einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Eine Schätzung der Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation war ebenso wie die Schätzung des Hazard Ratios aufgrund der Datenlage nicht möglich.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Region – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	90	83
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	4,6	8,7
	95% Konfidenzintervall	(1,8; 11,9)	(4,2; 17,4)
	Hazard Ratio	0,58	
	95% Konfidenzintervall	(0,17; 2,02)	
	p-Wert	0,396	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	94	93
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	7,6	15,6
	95% Konfidenzintervall	(3,7; 15,3)	(9,6; 25,0)
	Hazard Ratio	0,31	
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 0,79)	
	p-Wert	0,014	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [3]	0,556	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	49	48
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	4,3	8,4

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(1,1; 16,3)	(3,2; 20,8)
	Hazard Ratio	0,47	
	95% Konfidenzintervall	(0,09; 2,57)	
	p-Wert	0,384	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	18	17
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	5,6	18,1
	95% Konfidenzintervall	(0,8; 33,4)	(6,2; 46,2)
	Hazard Ratio	0,30	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 2,97)	
	p-Wert	0,305	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [3]	0,728	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.045, 31.058; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.039, 31.051		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	101	94
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	7,2	16,3
	95% Konfidenzintervall	(3,5; 14,5)	(10,2; 25,6)
	Hazard Ratio	0,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 0,84)	
	p-Wert	0,020	
>60%	Anzahl der Patienten n [1]	83	82
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	5,0	7,6
	95% Konfidenzintervall	(1,9; 12,8)	(3,5; 16,2)
	Hazard Ratio	0,60	
	95% Konfidenzintervall	(0,16; 2,28)	
	p-Wert	0,450	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [3]	0,502	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region und Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable). [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	33	34
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer	3	5

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Exazerbation n		
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	9,7	15,0
	95% Konfidenzintervall	(3,2; 27,1)	(6,5; 32,4)
	Hazard Ratio	0,52	
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 2,21)	
	p-Wert	0,377	
>60%	Anzahl der Patienten n [1]	34	31
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	2
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	6,5
	95% Konfidenzintervall	NBB	(1,7; 23,4)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation* FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [3]	NBB	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da für die Subgruppe FEV_1 % Sollwert >60% im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.046, 31.059; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.012, 31.040, 31.052, 31.134			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

In der Studie MEA115575 (SIRIUS) war die Durchführung eines Interaktionstests aufgrund von Nullzellen in der Subgruppe „>60%“ nicht sinnvoll. Es gab in der Mepolizumab-Gruppe dieser Subgruppe keine Patienten mit einer Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Eine Schätzung der Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation war ebenso wie die Schätzung des Hazard Ratios aufgrund der Datenlage nicht möglich.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	86	75
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	5,1	9,6
	95% Konfidenzintervall	(1,9; 12,9)	(4,7; 19,2)
	Hazard Ratio	0,45	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 1,58)	
	p-Wert	0,211	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	96	100
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	7,4	14,4
	95% Konfidenzintervall	(3,6; 14,8)	(8,8; 23,1)
	Hazard Ratio	0,37	
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 0,94)	
	p-Wert	0,037	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [3]	0,986	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline.	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	[1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe (3 Patienten ohne Werte für Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline konnten keiner Subgruppe zugeordnet werden) [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe		
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	33	37
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	3	4
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	9,4	11,0
	95% Konfidenzintervall	(3,1; 26,3)	(4,3; 26,7)
	Hazard Ratio	0,80	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 3,60)	
	p-Wert	0,775	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	34	28
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	3
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	11,0
	95% Konfidenzintervall	-	(3,7; 30,3)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert	NBB	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da für die Subgruppe ≥300 Zellen/mcl im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.091 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.115, 31.133		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.2.2.3 Subgruppenanalyse: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder für den Studienbericht durchgeführt. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Alter – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	156	151
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	2,7	4,8
	95% Konfidenzintervall	(1,0; 6,9)	(2,3; 9,7)
	Hazard Ratio	0,39	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 1,37)	
	p-Wert	0,143	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	28	25
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	3,6	12,2
	95% Konfidenzintervall	(0,5; 22,8)	(4,1; 33,2)
	Hazard Ratio	0,21	
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 2,26)	
	p-Wert	0,196	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [3]	0,762	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe		
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	59	59
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	7
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	12,0
	95% Konfidenzintervall	NBB	(5,9; 23,6)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
≥65 Jahre	Anzahl der Patienten n [1]	8	6
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	0

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	NBB	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB	NBB
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [3]	NBB	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da für die Subgruppe <65 Jahre im Behandlungsarm Mepolizumab, sowie für die Subgruppe ≥65 Jahre in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.047, 31.061; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.041, 31.053, 31.130			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Geschlecht – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	74	77
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	2,7	5,2
	95% Konfidenzintervall	(0,7; 10,5)	(2,0; 13,3)
	Hazard Ratio	0,47	
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 2,60)	
	p-Wert	0,387	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	110	99
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	2,9	6,3
	95% Konfidenzintervall	(0,9; 8,6)	(2,9; 13,5)
	Hazard Ratio	0,35	
	95% Konfidenzintervall	(0,09; 1,40)	
	p-Wert	0,137	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [3]	0,885	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Männlich	Anzahl der Patienten n [1]	24	36
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	3
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	8,5
	95% Konfidenzintervall	NBB	(2,8; 24,1)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	NBB	
Weiblich	Anzahl der Patienten n [1]	43	29
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	4
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	13,9
	95% Konfidenzintervall	NBB	(5,5; 33,0)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [3]	NBB	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.048, 31.062; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.042, 31.054, 31.131			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-137: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Region– post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	90	83
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	1,2	5,0
	95% Konfidenzintervall	(0,2; 8,1)	(1,9; 12,7)
	Hazard Ratio	0,26	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 2,31)	
	p-Wert	0,224	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	94	93
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	4,3	6,6
	95% Konfidenzintervall	(1,7; 11,2)	(3,0; 14,1)
	Hazard Ratio	0,42	
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 1,54)	
	p-Wert	0,192	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [3]	0,570	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan–Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Europäische Union	Anzahl der Patienten n [1]	49	48
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	4
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	8,4
	95% Konfidenzintervall	NBB	(3,2; 20,8)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Rest der Welt	Anzahl der Patienten n [1]	18	17
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	3
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	18,4
	95% Konfidenzintervall	NBB	(6,3; 47,0)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [3]	NBB	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.049, 31.063;
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.001, 31.043, 31.055, 31.132

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	101	94
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	4,1	7,6
	95% Konfidenzintervall	(1,6; 10,6)	(3,7; 15,2)
	Hazard Ratio	0,42	
	95% Konfidenzintervall	(0,12; 1,47)	
	p-Wert	0,174	
>60%	Anzahl der Patienten n [1]	83	82
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	1,2	3,8
	95% Konfidenzintervall	(0,2; 8,4)	(1,2; 11,3)
	Hazard Ratio	0,25	
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 2,56)	
	p-Wert	0,243	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [3]	0,765	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region und Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable). [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	[3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe		
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
≤60%	Anzahl der Patienten n [1]	33	34
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	5
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	15,1
	95% Konfidenzintervall	NBB	(6,6; 32,6)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
>60%	Anzahl der Patienten n [1]	34	31
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	2
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	0	6,5
	95% Konfidenzintervall	NBB	(1,7; 23,4)
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation* FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [3]	NBB	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da im Behandlungsarm	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.050, 31.064; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.012, 31.044, 31.056, 31.134		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-139: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	86	75
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	2,5	5,5
	95% Konfidenzintervall	(0,6; 9,7)	(2,1; 14,1)
	Hazard Ratio	0,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 2,49)	
	p-Wert	0,351	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	96	100
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	3,1	6,1
	95% Konfidenzintervall	(1,0; 9,4)	(2,8; 13,1)
	Hazard Ratio	0,31	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 1,39)	
	p-Wert	0,128	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [3]	0,880	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable) und FEV_1 % Sollwert zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe (3 Patienten ohne Werte für Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline konnten keiner Subgruppe zugeordnet werden) [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe		
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	33	37
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	4
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	NBB	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB	NBB
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl der Patienten n [1]	34	28
	Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation n	0	3
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	NBB	NBB
	95% Konfidenzintervall	NBB	NBB
	Hazard Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [3]	NBB	
	statistische Methodik	Cox-Proportional Hazards Model mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), Region, OCS-Dosis zu Baseline. [1] Anzahl der Patienten in der Subgruppe [2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Cox-Proportional Hazards Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe Eine Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da im Behandlungsarm Mepolizumab kein Ereignis beobachtet wurde.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.092 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 30.020, 31.116, 31.133			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115588 (MENSA) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut. Für die Studie MEA115575 (SIRIUS) wurde aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen keine Interaktion berechnet.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu OCS–Reduktion – RCT

4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalyse: Prozentuale OCS–Reduktion – RCT

In Kapitel 4.2.5.5 wurden u.a. alle a priori geplanten und/oder für den Studienbericht der MEA115575 (SIRIUS) durchgeführten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Prozentuale OCS–Reduktion dargestellt. Diese beziehen sich auf die ITT-Population und sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht relevant (vgl. Kapitel 4.2.5.1). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen fließen nicht in die Bewertung ein und werden im Dossier nicht dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse sind jedoch im Studienbericht dargestellt.

a. A priori für die ITT-Population geplante Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population erfolgte für die Nutzendossiererstellung nachträglich eine erneute Berechnung aller auf diesen Endpunkt

bezogenen a priori geplanten und im Studienbericht der MEA115575 (SIRIUS) dargestellten Subgruppenanalysen.

Hierbei handelt es sich um eine reine Wiederholung der ursprünglichen Subgruppenanalysen im Studienbericht. Anstelle der ITT-Population wurde die für die Nutzenbewertung relevante Zielpopulation (ITT-ZVT) zugrunde gelegt.

Tabelle 4-140: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Geschlecht – A priori

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Geschlecht – ITT–ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
Männlich	n	24	36
	90% - 100%, n (%)	7 (29)	3 (8)
	75% - <90%, n (%)	5 (21)	2 (6)
	50% - <75%, n (%)	4 (17)	6 (17)
	>0% - <50%, n (%)	2 (8)	5 (14)
	Keine Änderung, n (%) [1]	6 (25)	20 (56)
	Odds Ratio [2]	5,80	
	95% Konfidenzintervall	(2,02; 16,63)	
	p-Wert	0,001	
Weiblich	n	43	29
	90% - 100%, n (%)	9 (219	4 (14)
	75% - <90%, n (%)	7 (16)	3 (10)
	50% - <75%, n (%)	5 (12)	4 (14)
	>0% - <50%, n (%)	5 (12)	2 (7)
	Keine Änderung, n (%) [1]	17 (40)	16 (55)
	Odds Ratio [2]	1,60	
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 4,00)	
	p-Wert	0,319	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis).	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.078			

Es wurde kein Interaktionstest a priori durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Gewicht – A priori

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Gewicht – ITT–ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
≤75 kg	n	34	23
	90% - 100%, n (%)	7 (21)	2 (9)
	75% - <90%, n (%)	8 (24)	1 (4)
	50% - <75%, n (%)	3 (9)	4 (17)
	>0% - <50%, n (%)	4 (12)	1 (4)
	Keine Änderung, n (%) [1]	12 (35)	15 (65)
	Odds Ratio [2]	2,49	
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 7,42)	
	p-Wert	0,100	
>75 kg	n	33	42
	90% - 100%, n (%)	9 (27)	5 (12)
	75% - <90%, n (%)	4 (12)	4 (10)
	50% - <75%, n (%)	6 (18)	6 (14)
	>0% - <50%, n (%)	3 (9)	6 (14)
	Keine Änderung, n (%) [1]	11 (33)	21 (50)
	Odds Ratio [2]	3,09	
	95% Konfidenzintervall	(1,27; 7,49)	
	p-Wert	0,013	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis).	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.081			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Region – A priori

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Region – ITT–ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
Europäische Union	n	49	48
	90% - 100%, n (%)	14 (29)	7 (15)
	75% - <90%, n (%)	10 (20)	4 (8)
	50% - <75%, n (%)	3 (6)	8 (17)
	>0% - <50%, n (%)	6 (12)	4 (8)
	Keine Änderung, n (%) [1]	16 (33)	25 (52)
	Odds Ratio [2]	2,18	
	95% Konfidenzintervall	(1,03; 4,64)	
	p-Wert	0,042	
Rest der Welt	n	18	17
	90% - 100%, n (%)	2 (11)	0
	75% - <90%, n (%)	2 (11)	1 (6)
	50% - <75%, n (%)	6 (33)	2 (12)
	>0% - <50%, n (%)	1 (6)	3 (18)
	Keine Änderung, n (%) [1]	7 (39)	11 (65)
	Odds Ratio [2]	4,14	
	95% Konfidenzintervall	(1,08; 15,85)	
	p-Wert	0,038	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis).	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.079			

Es wurde kein Interaktionstest a priori durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – A priori

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT–ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
<150 Zellen/mcl	n	15	18
	90% - 100%, n (%)	6 (40)	1 (6)
	75% - <90%, n (%)	3 (20)	0
	50% - <75%, n (%)	2 (13)	3 (17)
	>0% - <50%, n (%)	1 (7)	3 (17)
	Keine Änderung, n (%) [1]	3 (20)	11 (61)
	Odds Ratio [2]	6,87	
	95% Konfidenzintervall	(1,53; 30,88)	
	p-Wert	0,012	
150 - <300 Zellen/mcl	n	18	19
	90% - 100%, n (%)	4 (22)	3 (16)
	75% - <90%, n (%)	2 (11)	2 (11)
	50% - <75%, n (%)	2 (11)	2 (11)
	>0% - <50%, n (%)	1 (6)	1 (5)
	Keine Änderung, n (%) [1]	9 (50)	11 (58)
	Odds Ratio [2]	1,80	
	95% Konfidenzintervall	(0,46; 7,00)	
	p-Wert	0,398	
300 - <500 Zellen/mcl	n	15	9
	90% - 100%, n (%)	3 (20)	1 (11)
	75% - <90%, n (%)	4 (27)	1 (11)
	50% - <75%, n (%)	3 (20)	1 (11)

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT–ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	>0% - <50%, n (%)	1 (7)	1 (11)
	Keine Änderung, n (%) [1]	4 (27)	5 (56)
	Odds Ratio [2]	4,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,75; 21,43)	
	p-Wert	0,105	
≥500 Zellen/mcl	n	19	19
	90% - 100%, n (%)	3 (16)	2 (11)
	75% - <90%, n (%)	3 (16)	2 (11)
	50% - <75%, n (%)	2 (11)	4 (21)
	>0% - <50%, n (%)	4 (21)	2 (11)
	Keine Änderung, n (%) [1]	7 (37)	9 (47)
	Odds Ratio [2]	1,12	
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 3,70)	
	p-Wert	0,850	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis).	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.083			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – A priori

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den 12 Monaten vor Studienbeginn – ITT–ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den 12 Monaten vor Studienbeginn – ITT–ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Ja	n	48	41
	90% - 100%, n (%)	9 (19)	2 (5)
	75% - <90%, n (%)	10 (21)	2 (5)
	50% - <75%, n (%)	8 (17)	4 (10)
	>0% - <50%, n (%)	4 (8)	4 (10)
	Keine Änderung, n (%) [1]	17 (35)	29 (71)
	Odds Ratio [2]	4,68	
	95% Konfidenzintervall	(1,98; 11,08)	
	p-Wert	<0,001	
Nein	n	19	24
	90% - 100%, n (%)	7 (37)	5 (21)
	75% - <90%, n (%)	2 (11)	3 (13)
	50% - <75%, n (%)	1 (5)	6 (25)
	>0% - <50%, n (%)	3 (16)	3 (13)
	Keine Änderung, n (%) [1]	6 (32)	7 (29)
	Odds Ratio [2]	1,16	
	95% Konfidenzintervall	(0,37; 3,64)	
	p-Wert	0,805	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis).	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.084			

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening – ITT–ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
Ja	n	59	59
	90% - 100%, n (%)	13 (22)	7 (12)
	75% - <90%, n (%)	11 (19)	5 (8)

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening – ITT–ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	50% - <75%, n (%)	7 (12)	9 (15)
	>0% - <50%, n (%)	7 (12)	6 (10)
	Keine Änderung, n (%) [1]	21 (36)	32 (54)
	Odds Ratio [2]	2,03	
	95% Konfidenzintervall	(1,02; 4,04)	
	p-Wert	0,044	
Nein	n	8	6
	90% - 100%, n (%)	3 (38)	0
	75% - <90%, n (%)	1 (13)	0
	50% - <75%, n (%)	2 (25)	1 (17)
	>0% - <50%, n (%)	0	1 (17)
	Keine Änderung, n (%) [1]	2 (25)	4 (67)
	Odds Ratio [2]	13,29	
	95% Konfidenzintervall	(0,94; 188,50)	
	p-Wert	0,056	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis).	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.085			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Baseline OCS-Dosis – A priori

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Baseline OCS-Dosis – ITT–ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Baseline OCS-Dosis – ITT–ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
5 mg - <10 mg	n	22	17
	90% - 100%, n (%)	7 (32)	4 (24)
	75% - <90%, n (%)	5 (23)	0
	50% - <75%, n (%)	3 (14)	4 (24)
	>0% - <50%, n (%)	1 (5)	0
	Keine Änderung, n (%) [1]	6 (27)	9 (53)
	Odds Ratio [2]	3,56	
	95% Konfidenzintervall	(0,97; 13,11)	
	p-Wert	0,056	
10 mg - <15 mg	n	26	22
	90% - 100%, n (%)	7 (27)	3 (14)
	75% - <90%, n (%)	5 (19)	4 (18)
	50% - <75%, n (%)	2 (8)	4 (18)
	>0% - <50%, n (%)	3 (12)	3 (14)
	Keine Änderung, n (%) [1]	9 (35)	8 (36)
	Odds Ratio [2]	1,27	
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 3,70)	
	p-Wert	0,661	
≥15 mg	n	19	26
	90% - 100%, n (%)	2 (11)	0
	75% - <90%, n (%)	2 (11)	1(4)
	50% - <75%, n (%)	4 (21)	2 (8)
	>0% - <50%, n (%)	3 (16)	4 (15)
	Keine Änderung, n (%) [1]	8 (42)	19 (73)
	Odds Ratio [2]	5,99	
	95% Konfidenzintervall	(1,60; 22,42)	
	p-Wert	0,008	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis).	
Quellen:([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.082			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Dauer des bisherigen OCS-Gebrauchs – A priori

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24 nach Dauer des bisherigen OCS-Gebrauchs – ITT–ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
<5 Jahre	n	34	35
	90% - 100%, n (%)	9 (26)	4 (11)
	75% - <90%, n (%)	1 (3)	3 (9)
	50% - <75%, n (%)	8 (24)	2 (6)
	>0% - <50%, n (%)	3 (9)	3 (9)
	Keine Änderung, n (%) [1]	13 (38)	23 (66)
	Odds Ratio [2]	3,06	
	95% Konfidenzintervall	(1,20; 7,84)	
	p-Wert	0,019	
≥5Jahre	n	33	30
	90% - 100%, n (%)	7 (21)	3 (10)
	75% - <90%, n (%)	11 (33)	2 (7)
	50% - <75%, n (%)	1 (3)	8 (27)
	>0% - <50%, n (%)	4 (12)	4 (13)
	Keine Änderung, n (%) [1]	10 (30)	13 (43)
	Odds Ratio [2]	2,18	
	95% Konfidenzintervall	(0,86; 5,54)	
	p-Wert	0,101	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis).	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.086			

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

b. Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen und Interaktionstests – ITT-ZVT-Population

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Für die folgenden Subgruppenanalysen nach Alter wurde nur der Interaktionstest basierend auf der ITT-ZVT-Population post-hoc durchgeführt. Die Subgruppenanalysen nach Alter wurden bereits im Abschnitt „A priori geplante und im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population“ aufgeführt.

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Alter – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Alter– ITT-ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
<65	n	59	59
	90% - 100%, n (%)	15 (25)	7 (12)
	75% - <90%, n (%)	12 (20)	5 (8)
	50% - <75%, n (%)	8 (14)	10 (17)
	>0% - <50%, n (%)	6 (10)	6 (10)
	Keine Änderung, n (%) [1]	18 (31)	31 (53)
	Odds Ratio [2]	2,78	
	95% Konfidenzintervall	(1,39; 5,57)	
	p-Wert	0,004	
≥65	n	8	6
	90% - 100%, n (%)	1 (13)	0
	75% - <90%, n (%)	0	0
	50% - <75%, n (%)	1 (13)	0
	>0% - <50%, n (%)	1 (13)	1 (17)

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Alter– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Keine Änderung, n (%) [1]	5 (63)	5 (83)
	Odds Ratio [2]	67,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,93; 4887,54)	
	p-Wert	0,054	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [3]	0,770	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis). [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Proportional Odds Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.077			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Für die folgenden Subgruppenanalysen nach Geschlecht wurde nur der Interaktionstest basierend auf der ITT-ZVT-Population post-hoc durchgeführt. Die Subgruppenanalysen nach Geschlecht wurden bereits im Abschnitt „A priori geplante und im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population“ aufgeführt.

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Geschlecht – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Geschlecht– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
Männlich	n	24	36
	90% - 100%, n (%)	7 (29)	3 (8)
	75% - <90%, n (%)	5 (21)	2 (6)

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Geschlecht– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	50% - <75%, n (%)	4 (17)	6 (17)
	>0% - <50%, n (%)	2 (8)	5 (14)
	Keine Änderung, n (%) [1]	6 (25)	20 (56)
	Odds Ratio [2]	5,80	
	95% Konfidenzintervall	(2,02; 16,63)	
	p-Wert	0,001	
Weiblich	n	43	29
	90% - 100%, n (%)	9 (21)	4 (14)
	75% - <90%, n (%)	7 (16)	3 (10)
	50% - <75%, n (%)	5 (12)	4 (14)
	>0% - <50%, n (%)	5 (12)	2 (7)
	Keine Änderung, n (%) [1]	17 (40)	16 (55)
	Odds Ratio [2]	1,60	
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 4,00)	
	p-Wert	0,319	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [3]	0,115	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis). [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Proportional Odds Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
Quellen:([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.078			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Für die Subgruppenanalysen nach Region wurde nur der Interaktionstest basierend auf der ITT-ZVT-Population post-hoc durchgeführt. Die Subgruppenanalysen nach Region wurde

bereits im Abschnitt „A priori geplante und im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population“ aufgeführt.

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Region– post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Region– ITT-ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
Europäische Union	n	49	48
	90% - 100%, n (%)	14 (29)	7 (15)
	75% - <90%, n (%)	10 (20)	4 (8)
	50% - <75%, n (%)	3 (6)	8 (17)
	>0% - <50%, n (%)	6 (12)	4 (8)
	Keine Änderung, n (%) [1]	16 (33)	25 (52)
	Odds Ratio [2]	2,18	
	95% Konfidenzintervall	(1,03; 4,64)	
	p-Wert	0,042	
Rest der Welt	n	18	17
	90% - 100%, n (%)	2 (11)	0
	75% - <90%, n (%)	2 (11)	1 (6)
	50% - <75%, n (%)	6 (33)	2 (12)
	>0% - <50%, n (%)	1 (6)	3 (18)
	Keine Änderung, n (%) [1]	7 (39)	11 (65)
	Odds Ratio [2]	4,14	
	95% Konfidenzintervall	(1,08; 15,85)	
	p-Wert	0,038	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [3]	0,680	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis). [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Proportional Odds Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
Quellen:([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.079			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS-Reduktion nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline– ITT-ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
≤60%	n	33	34
	90% - 100%, n (%)	5 (15)	4 (12)
	75% - <90%, n (%)	6 (18)	3 (9)
	50% - <75%, n (%)	4 (12)	3 (9)
	>0% - <50%, n (%)	4 (12)	3 (9)
	Keine Änderung, n (%) [1]	14 (42)	21 (62)
	Odds Ratio [2]	1,98	
	95% Konfidenzintervall	(0,76; 5,17)	
	p-Wert	0,161	
>60%	n	34	31
	90% - 100%, n (%)	11 (32)	3 (10)
	75% - <90%, n (%)	6 (18)	2 (6)
	50% - <75%, n (%)	5 (15)	7 (23)
	>0% - <50%, n (%)	3 (9)	4 (13)
	Keine Änderung, n (%) [1]	9 (26)	15 (48)
	Odds Ratio [2]	3,53	
	95% Konfidenzintervall	(1,38; 9,04)	
	p-Wert	0,009	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [3]	0,473	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-	

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline– ITT-ZVT-Population**	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis). [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Proportional Odds Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.080		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Prozentuale OCS–Reduktion nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Prozentuale OCS–Reduktion von Baseline zu Woche 20-24		
<300 Zellen/mcl	n	33	37
	90% - 100%, n (%)	10 (30)	4 (11)
	75% - <90%, n (%)	5 (15)	2 (5)
	50% - <75%, n (%)	4 (12)	5 (14)
	>0% - <50%, n (%)	2 (6)	4 (11)
	Keine Änderung, n (%) [1]	12 (36)	22 (59)
	Odds Ratio [2]	3,29	
	95% Konfidenzintervall	(1,29; 8,37)	
	p-Wert	0,012	
≥300 Zellen/mcl	n	34	28
	90% - 100%, n (%)	6 (18)	3 (11)
	75% - <90%, n (%)	7 (21)	3 (11)
	50% - <75%, n (%)	5 (15)	5 (18)
	>0% - <50%, n (%)	5 (15)	3 (11)
	Keine Änderung, n (%) [1]	11 (32)	14 (50)
	Odds Ratio [2]	2,06	
	95% Konfidenzintervall	(0,81; 5,26)	
	p-Wert	0,132	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [3]	0,348	
	statistische Methodik	[1] Keine Änderung oder kein Anstieg oder mangelnde Asthmakontrolle oder Behandlungsabbruch [2] Proportional Odds Model (multinominales logistisches GLM) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis) [3] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Proportional Odds Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.122			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalyse OCS-Reduktion Responder – RCT

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder für den Studienbericht durchgeführt. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für OCS–Reduktion Responder nach Alter – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
OCS–Reduktion auf ≤5 mg/Tag in Woche 20-24			
<65 Jahre	Responder, n (%)	35 (59)	20 (34)
	Odds Ratio [1]	3,43	
	95% Konfidenzintervall	(1,45; 8,10)	
	p-Wert	0,005	
	Relatives Risiko	1,75	
	95% Konfidenzintervall	(1,16; 2,65)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	25,42	
	95% Konfidenzintervall	(6,66; 42,88)	
	p-Wert	0,006	
≥65 Jahre	Responder, n (%)	2 (25)	1 (17)
	Odds Ratio [1]	0,31	
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 76,89)	
	p-Wert	0,676	
	Relatives Risiko	1,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,17; 12,94)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	8,33	
	95% Konfidenzintervall	(-43,39; 57,72)	

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,707	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	0,213	
OCS–Reduktion um 50 - 100% in Woche 20-24			
<65 Jahre	Responder, n (%)	35 (59)	22 (37)
	Odds Ratio [1]	2,71	
	95% Konfidenzintervall	(1,21; 6,04)	
	p-Wert	0,015	
	Relatives Risiko	1,59	
	95% Konfidenzintervall	(1,07; 2,36)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	22,03	
	95% Konfidenzintervall	(3,21; 39,72)	
	p-Wert	0,017	
≥65 Jahre	Responder, n (%)	2 (25)	0
	Odds Ratio [1]	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	25,00	
	95% Konfidenzintervall	(-29,82; 70,59)	
	p-Wert	0,186	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	NBB	
OCS–Reduktion um 100% in Woche 20-24			
<65 Jahre	Responder, n (%)	9 (15)	5 (8)
	Odds Ratio [1]	1,81	
	95% Konfidenzintervall	(0,50; 6,58)	
	p-Wert	0,365	
	Relatives Risiko	1,80	
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 5,05)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	6,78	
	95% Konfidenzintervall	(-12,04; 25,25)	
	p-Wert	0,255	
≥65 Jahre	Responder, n (%)	1 (13)	0

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Odds Ratio [1]	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	12,50	
	95% Konfidenzintervall	(-41,20; 61,49)	
	p-Wert	0,369	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	NBB	
	statistische Methodik:	[1] Binäre logistische Regressionsanalyse mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis). [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Binär Logistischen Regressionsmodell ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.087, 31.088, 31.095, 31.096, 31.103, 31.104			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter. Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurde für die Subgruppen „OCS–Reduktion um 50 - 100%“ und „OCS–Reduktion um 100% „ keine Interaktionen berechnet.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für OCS–Reduktion Responder nach Geschlecht – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Geschlecht– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
OCS–Reduktion auf ≤5 mg/Tag in Woche 20-24			
Männlich	Responder, n (%)	15 (63)	9 (25)
	Odds Ratio [1]	9,05	
	95% Konfidenzintervall	(2,03; 40,39)	

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Geschlecht– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,004	
	Relatives Risiko	2,50	
	95% Konfidenzintervall	(1,31; 4,77)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	37,50	
	95% Konfidenzintervall	(11,36; 59,98)	
	p-Wert	0,004	
Weiblich	Responder, n (%)	22 (51)	12 (41)
	Odds Ratio [1]	1,27	
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 3,63)	
	p-Wert	0,657	
	Relatives Risiko	1,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,73; 2,08)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	9,78	
	95% Konfidenzintervall	(-14,09; 32,50)	
	p-Wert	0,415	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,036	
OCS–Reduktion 50 - 100% in Woche 20-24			
Männlich	Responder, n (%)	16 (67)	11 (31)
	Odds Ratio [1]	5,98	
	95% Konfidenzintervall	(1,74; 20,55)	
	p-Wert	0,004	
	Relatives Risiko	2,18	
	95% Konfidenzintervall	(1,24; 3,85)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	36,11	
	95% Konfidenzintervall	(9,91; 58,79)	
	p-Wert	0,006	
Weiblich	Responder, n (%)	21 (49)	11 (38)
	Odds Ratio [1]	1,39	
	95% Konfidenzintervall	(0,50; 3,82)	
	p-Wert	0,528	
	Relatives Risiko	1,29	
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 2,25)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	10,91	
	95% Konfidenzintervall	(-13,04; 33,37)	

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Geschlecht– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,361	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,070	
OCS–Reduktion um 100% in Woche 20-24			
Männlich	Responder, n (%)	5 (21)	3 (8)
	Odds Ratio [1]	3,09	
	95% Konfidenzintervall	(0,51; 18,75)	
	p-Wert	0,220	
	Relatives Risiko	2,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,66; 9,50)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	12,50	
	95% Konfidenzintervall	(-13,96; 37,74)	
	p-Wert	0,163	
Weiblich	Responder, n (%)	5 (12)	2 (7)
	Odds Ratio [1]	1,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,24; 9,51)	
	p-Wert	0,664	
	Relatives Risiko	1,69	
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 8,11)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	4,73	
	95% Konfidenzintervall	(-18,78; 27,68)	
	p-Wert	0,506	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,668	
	statistische Methodik:	[1] Binäre logistische Regressionsanalyse mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis). [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Binär Logistischen Regressionsmodell ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.089, 31.090, 31.097, 31.098, 31.105, 31.106			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) für Responder mit einer OCS–Reduktion um 50 - 100% und Responder mit einer OCS-Reduktion um 100% keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht. Der durchgeführte Interaktionstest für Responder mit einer OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag ergab einen Hinweis (p=0,036) auf eine mögliche Modifikation des

Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Außerdem ist hervorzuheben, dass in beiden betrachteten Subgruppen ein positiver Mepolizumab-Behandlungseffekt beobachtet wurde.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für OCS–Reduktion Responder nach Region– post-hoc

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Region– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
OCS–Reduktion auf ≤5 mg/Tag in Woche 20-24			
Europäische Union	Responder, n (%)	28 (57)	18 (38)
	Odds Ratio [1]	2,20	
	95% Konfidenzintervall	(0,88; 5,49)	
	p-Wert	0,092	
	Relatives Risiko	1,52	
	95% Konfidenzintervall	(0,98; 2,36)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	19,64	
	95% Konfidenzintervall	(-0,71; 39,03)	
	p-Wert	0,053	
Rest der Welt	Responder, n (%)	9 (50)	3 (18)
	Odds Ratio [1]	4,49	
	95% Konfidenzintervall	(0,87; 23,07)	
	p-Wert	0,072	
	Relatives Risiko	2,83	
	95% Konfidenzintervall	(0,92; 8,74)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	32,35	
	95% Konfidenzintervall	(0,21; 61,75)	
	p-Wert	0,044	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,449	
OCS–Reduktion um 50 - 100% in Woche 20-24			
Europäische	Responder, n (%)	27 (55)	19 (40)

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Region– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Union			
	Odds Ratio [1]	1,78	
	95% Konfidenzintervall	(0,76; 4,15)	
	p-Wert	0,182	
	Relatives Risiko	1,39	
	95% Konfidenzintervall	(0,90; 2,14)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	15,52	
	95% Konfidenzintervall	(-4,85; 35,17)	
	p-Wert	0,126	
Rest der Welt	Responder, n (%)	10 (56)	3 (18)
	Odds Ratio [1]	5,85	
	95% Konfidenzintervall	(1,23; 27,92)	
	p-Wert	0,027	
	Relatives Risiko	3,15	
	95% Konfidenzintervall	(1,04; 9,52)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	37,91	
	95% Konfidenzintervall	(5,45; 66,26)	
	p-Wert	0,020	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,186	
OCS–Reduktion um 100% in Woche 20-24			
Europäische Union	Responder, n (%)	8 (16)	5 (10)
	Odds Ratio [1]	1,34	
	95% Konfidenzintervall	(0,36; 4,96)	
	p-Wert	0,657	
	Relatives Risiko	1,57	
	95% Konfidenzintervall	(0,55; 4,45)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	5,91	
	95% Konfidenzintervall	(-13,64; 25,65)	
	p-Wert	0,393	
Rest der Welt	Responder, n (%)	2 (11)	0
	Odds Ratio [1]	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Region– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	11,11	
	95% Konfidenzintervall	(-21,41; 42,46)	
	p-Wert	0,157	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	NBB	
	statistische Methodik:	[1] Binäre logistische Regressionsanalyse mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis). [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Binär Logistischen Regressionsmodell ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.091, 31.092, 31.099, 31.100, 31.107, 31.108			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region. Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurde für die Subgruppe „OCS–Reduktion um 100% „ keine Interaktion berechnet.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für OCS–Reduktion Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
OCS–Reduktion auf ≤5 mg/Tag in Woche 20-24			
≤60%	Responder, n (%)	15 (45)	10 (29)
	Odds Ratio [1]	1,78	
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 5,90)	

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,347	
	Relatives Risiko	1,55	
	95% Konfidenzintervall	(0,81; 2,93)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	16,04	
	95% Konfidenzintervall	(-8,96; 38,50)	
	p-Wert	0,175	
>60%	Responder, n (%)	22 (65)	11 (35)
	Odds Ratio [1]	4,60	
	95% Konfidenzintervall	(1,32; 16,04)	
	p-Wert	0,017	
	Relatives Risiko	1,82	
	95% Konfidenzintervall	(1,07; 3,12)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	29,22	
	95% Konfidenzintervall	(4,45; 51,43)	
	p-Wert	0,019	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,287	
OCS–Reduktion um 50 - 100% in Woche 20-24			
≤60%	Responder, n (%)	15 (45)	10 (29)
	Odds Ratio [1]	1,85	
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 5,73)	
	p-Wert	0,285	
	Relatives Risiko	1,55	
	95% Konfidenzintervall	(0,81; 2,93)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	16,04	
	95% Konfidenzintervall	(-8,96; 38,50)	
	p-Wert	0,175	
>60%	Responder, n (%)	22 (65)	12 (39)
	Odds Ratio [1]	3,44	
	95% Konfidenzintervall	(1,15; 10,28)	
	p-Wert	0,027	
	Relatives Risiko	1,67	
	95% Konfidenzintervall	(1,01; 2,78)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	26,00	

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline– ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(1,10; 48,52)	
	p-Wert	0,036	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,475	
OCS–Reduktion um 100% in Woche 20-24			
≤60%	Responder, n (%)	5 (15)	3 (9)
	Odds Ratio [1]	0,99	
	95% Konfidenzintervall	(0,17; 5,89)	
	p-Wert	0,995	
	Relatives Risiko	1,72	
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 6,62)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	6,33	
	95% Konfidenzintervall	(-17,81; 29,24)	
	p-Wert	0,425	
>60%	Responder, n (%)	5 (15)	2 (6)
	Odds Ratio [1]	2,19	
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 14,33)	
	p-Wert	0,412	
	Relatives Risiko	2,28	
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 10,91)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	8,25	
	95% Konfidenzintervall	(-16,06; 32,18)	
	p-Wert	0,284	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,596	
	statistische Methodik:	[1] Binäre logistische Regressionsanalyse mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis). [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Binär Logistischen Regressionsmodell ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.093, 31.094, 31.101, 31.102, 31.109, 31.110			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis ($p \geq 0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für OCS–Reduktion Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
OCS–Reduktion auf ≤5 mg/Tag in Woche 20-24			
<300 Zellen/mcl	Responder, n (%)	19 (58)	9 (24)
	Odds Ratio [1]	5,46	
	95% Konfidenzintervall	(1,71; 17,46)	
	p-Wert	0,004	
	Relatives Risiko	2,37	
	95% Konfidenzintervall	(1,25; 4,49)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	33,25	
	95% Konfidenzintervall	(9,64; 53,90)	
	p-Wert	0,005	
≥300 Zellen/mcl	Responder, n (%)	18 (53)	12 (43)
	Odds Ratio [1]	1,16	
	95% Konfidenzintervall	(0,34; 3,96)	
	p-Wert	0,812	
	Relatives Risiko	1,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,73; 2,10)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	10,08	
	95% Konfidenzintervall	(-15,17; 34,40)	
	p-Wert	0,429	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,062	
OCS–Reduktion um 50 - 100% in Woche 20-24			
<300 Zellen/mcl	Responder, n (%)	19 (58)	11 (30)
	Odds Ratio [1]	3,60	
	95% Konfidenzintervall	(1,27; 10,20)	
	p-Wert	0,016	
	Relatives Risiko	1,94	
	95% Konfidenzintervall	(1,09; 3,44)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	27,85	

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(4,02; 49,20)	
	p-Wert	0,019	
≥300 Zellen/mcl	Responder, n (%)	18 (53)	11 (39)
	Odds Ratio [1]	1,59	
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 4,65)	
	p-Wert	0,399	
	Relatives Risiko	1,35	
	95% Konfidenzintervall	(0,77; 2,36)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	13,66	
	95% Konfidenzintervall	(-11,63; 37,68)	
	p-Wert	0,284	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,291	
OCS–Reduktion um 100% in Woche 20-24			
<300 Zellen/mcl	Responder, n (%)	4 (12)	4 (11)
	Odds Ratio [1]	0,91	
	95% Konfidenzintervall	(0,17; 4,77)	
	p-Wert	0,910	
	Relatives Risiko	1,12	
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 4,13)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	1,31	
	95% Konfidenzintervall	(-21,89; 24,53)	
	p-Wert	0,863	
≥300 Zellen/mcl	Responder, n (%)	6 (18)	1 (4)
	Odds Ratio [1]	4,97	
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 55,93)	
	p-Wert	0,194	
	Relatives Risiko	4,94	
	95% Konfidenzintervall	(0,63; 38,65)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	14,08	
	95% Konfidenzintervall	(-11,03; 37,93)	
	p-Wert	0,081	

Studie	**Ergebnisse für OCS–Reduktion Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,213	
	statistische Methodik:	[1] Binäre logistische Regressionsanalyse mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre) und OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis). [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen Binär Logistischen Regressionsmodell ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
Quellen:([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.123, 31.124, 31.125, 31.126, 31.127, 31.128			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zu Notfallmedikation – RCT

4.3.1.3.2.4.1 Subgruppenanalyse Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) – RCT

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder für den Studienbericht durchgeführt. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Alter – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
<65 Jahre	n [1]	155	151
	n [2]	146	138

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	LS-Mittelwert (SE)	1,3 (0,17)	1,5 (0,18)
	Differenz [3]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; 0,3)	
	p-Wert	0,446	
≥65 Jahre	n [1]	28	25
	n [2]	27	22
	LS-Mittelwert (SE)	0,9 (0,16)	0,7 (0,18)
	Differenz [3]	0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,7)	
	p-Wert	0,481	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [4]	0,199	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
<65 Jahre	n [1]	59	59
	n [2]	58	57
	LS-Mittelwert (SE)	2,7 (0,30)	2,6 (0,30)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; 0,9)	
	p-Wert	0,831	
≥65 Jahre	n [1]	8	6
	n [2]	6	5
	LS-Mittelwert (SE)	1,1 (0,49)	0,8 (0,57)
	Differenz [3]	0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-1,5; 2,1)	

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,746	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [4]	0,564	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.066; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.057			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Geschlecht – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
Männlich	n [1]	74	77
	n [2]	72	73
	LS-Mittelwert (SE)	1,3 (0,25)	1,4 (0,25)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,8; 0,6)	
	p-Wert	0,710	

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Weiblich	n [1]	109	99
	n [2]	101	87
	LS-Mittelwert (SE)	1,2 (0,18)	1,3 (0,19)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; 0,4)	
	p-Wert	0,583	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [4]	0,121	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
Männlich	n [1]	24	36
	n [2]	24	34
	LS-Mittelwert (SE)	2,3 (0,32)	2,4 (0,26)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,9; 0,7)	
	p-Wert	0,822	
Weiblich	n [1]	43	29
	n [2]	40	28
	LS-Mittelwert (SE)	2,6 (0,40)	2,6 (0,49)
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-1,3; 1,3)	
	p-Wert	0,995	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [4]	0,201	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline,	

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.		
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.067; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.058			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Region– post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
Europäische Union	n [1]	89	83
	n [2]	83	74
	LS-Mittelwert (SE)	0,9 (0,13)	1,1 (0,13)
	Differenz [3]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,1)	
	p-Wert	0,215	
Rest der Welt	n [1]	94	93
	n [2]	90	86
	LS-Mittelwert (SE)	1,5 (0,26)	1,6 (0,26)

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,8; 0,7)	
	p-Wert	0,847	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [4]	0,801	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
Europäische Union	n [1]	49	48
	n [2]	46	47
	LS-Mittelwert (SE)	2,3 (0,33)	2,2 (0,33)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,9; 1,0)	
	p-Wert	0,896	
Rest der Welt	n [1]	18	17
	n [2]	18	15
	LS-Mittelwert (SE)	3,0 (0,50)	3,2 (0,54)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-1,6; 1,4)	
	p-Wert	0,875	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [4]	0,620	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere	

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.		
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.068; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.059			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
≤60%	n [1]	101	94
	n [2]	96	86
	LS-Mittelwert (SE)	1,4 (0,17)	1,6 (0,17)
	Differenz [3]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; 0,2)	
	p-Wert	0,303	
>60%	n [1]	82	82
	n [2]	77	74
	LS-Mittelwert (SE)	1,0 (0,26)	0,9 (0,26)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,8)	
	p-Wert	0,813	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [4]	0,633	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
≤60%	n [1]	33	34
	n [2]	31	32
	LS-Mittelwert (SE)	3,2 (0,33)	2,8 (0,32)
	Differenz [3]	0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 1,2)	

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,501	
>60%	n [1]	34	31
	n [2]	33	30
	LS-Mittelwert (SE)	1,8 (0,43)	2,1 (0,45)
	Differenz [3]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-1,6; 0,9)	
	p-Wert	0,590	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [4]	0,105	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.069; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.060			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
<300 Zellen/mcl	n [1]	86	75
	n [2]	78	69
	LS-Mittelwert (SE)	1,4 (0,25)	1,1 (0,26)
	Differenz [3]	0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-0,4; 1,0)	
	p-Wert	0,418	
≥300 Zellen/mcl	n [1]	95	100
	n [2]	93	90
	LS-Mittelwert (SE)	1,1 (0,19)	1,5 (0,18)
	Differenz [3]	-0,4	
	95% Konfidenzintervall	(-0,9; 0,1)	
	p-Wert	0,111	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [4]	0,238	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
<300 Zellen/mcl	n [1]	33	37
	n [2]	22	35
	LS-Mittelwert (SE)	2,4 (0,37)	2,7 (0,35)
	Differenz [3]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-1,3; 0,7)	
	p-Wert	0,582	
≥300 Zellen/mcl	n [1]	34	28

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	n [2]	32	27
	LS-Mittelwert (SE)	2,5 (0,40)	2,2 (0,44)
	Differenz [3]	0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-0,9; 1,5)	
	p-Wert	0,583	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [4]	0,524	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis), Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.093; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.117			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.4.2 Subgruppenanalyse Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) – RCT

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder für den Studienbericht durchgeführt. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Alter – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
<65 Jahre	n [1]	155	151
	n [2]	146	138
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,05)	0,4 (0,05)
	Differenz [3]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,0)	
	p-Wert	0,017	
≥65 Jahre	n [1]	28	25
	n [2]	27	22
	LS-Mittelwert (SE)	0,4 (0,07)	0,2 (0,07)
	Differenz [3]	0,2	
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 0,4)	
	p-Wert	0,096	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [4]	0,241	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
<65 Jahre	n [1]	59	59
	n [2]	58	57
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,09)	0,3 (0,09)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,2; 0,3)	

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,611	
≥65 Jahre	n [1]	8	6
	n [2]	6	5
	LS-Mittelwert (SE)	0,1 (0,18)	0,2 (0,17)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,4)	
	p-Wert	0,581	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [4]	0,165	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.070; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.061			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Geschlecht – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Männlich	n [1]	74	77
	n [2]	72	73
	LS-Mittelwert (SE)	0,2 (0,06)	0,4 (0,06)
	Differenz [3]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,4; 0,0)	
	p-Wert	0,015	
Weiblich	n [1]	109	99
	n [2]	101	87
	LS-Mittelwert (SE)	0,4 (0,07)	0,4 (0,07)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,2; 0,1)	
	p-Wert	0,580	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [4]	0,688	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
Männlich	n [1]	24	36
	n [2]	24	34
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,16)	0,3 (0,13)
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-0,4; 0,4)	
	p-Wert	0,965	
Weiblich	n [1]	43	29
	n [2]	40	28
	LS-Mittelwert (SE)	0,2 (0,06)	0,3 (0,07)

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,1)	
	p-Wert	0,221	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [4]	0,611	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.071; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.062			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Region – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
Europäische Union	n [1]	89	83
	n [2]	83	74
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,07)	0,3 (0,07)

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-0,2; 0,2)	
	p-Wert	0,915	
Rest der Welt	n [1]	94	93
	n [2]	90	86
	LS-Mittelwert (SE)	0,2 (0,05)	0,5 (0,05)
	Differenz [3]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,4; -0,1)	
	p-Wert	0,004	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [4]	0,273	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
Europäische Union	n [1]	49	48
	n [2]	46	47
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,11)	0,3 (0,11)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,2; 0,4)	
	p-Wert	0,644	
Rest der Welt	n [1]	18	17
	n [2]	18	15
	LS-Mittelwert (SE)	0,2 (0,08)	0,2 (0,09)
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,2)	

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,937	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [4]	0,264	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.072; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.063			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
≤60%	n [1]	101	94
	n [2]	96	86
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,07)	0,5 (0,08)
	Differenz [3]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,4; 0,1)	

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,142	
>60%	n [1]	82	82
	n [2]	77	74
	LS-Mittelwert (SE)	0,2 (0,04)	0,3 (0,05)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,2; 0,1)	
	p-Wert	0,280	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [4]	0,680	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
≤60%	n [1]	33	34
	n [2]	31	32
	LS-Mittelwert (SE)	0,4 (0,14)	0,3 (0,14)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,5)	
	p-Wert	0,533	
>60%	n [1]	34	31
	n [2]	33	30
	LS-Mittelwert (SE)	0,2 (0,06)	0,2 (0,07)
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-0,2; 0,2)	
	p-Wert	0,984	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [4]	0,450	

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.073; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.064			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
<300 Zellen/mcl	n [1]	86	75
	n [2]	78	69
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,06)	0,3 (0,06)
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-0,2; 0,1)	
	p-Wert	0,710	
≥300 Zellen/mcl	n [1]	95	100

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	n [2]	93	90
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,06)	0,4 (0,06)
	Differenz [3]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,0)	
	p-Wert	0,092	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [4]	0,529	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
<300 Zellen/mcl	n [1]	33	37
	n [2]	32	35
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,15)	0,3 (0,14)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,5; 0,3)	
	p-Wert	0,705	
≥300 Zellen/mcl	n [1]	34	28
	n [2]	32	27
	LS-Mittelwert (SE)	0,3 (0,06)	0,2 (0,07)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,1; 0,2)	
	p-Wert	0,556	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [4]	0,956	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline	

Studie	Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
		(optimierte Dosis), Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.094; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.118			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse Asthma Symptom Score – RCT

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder für den Studienbericht durchgeführt. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Symptom Score nach Alter – post-hoc

Studie	Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach Alter – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
<65 Jahre	n [1]	155	151
	n [2]	146	138

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	LS-Mittelwert (SE)	1,1 (0,08)	1,4 (0,08)
	Differenz [3]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-0,5; -0,1)	
	p-Wert	0,014	
≥65 Jahre	n [1]	28	25
	n [2]	27	22
	LS-Mittelwert (SE)	0,8 (0,18)	0,9 (0,20)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; 0,5)	
	p-Wert	0,721	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [4]	0,729	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
<65 Jahre	n [1]	59	59
	n [2]	58	57
	LS-Mittelwert (SE)	1,5 (0,13)	1,8 (0,13)
	Differenz [3]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,1)	
	p-Wert	0,130	
≥65 Jahre	n [1]	8	6
	n [2]	6	5
	LS-Mittelwert (SE)	1,5 (0,30)	1,4 (0,35)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-1,3; 1,5)	
	p-Wert	0,844	

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [4]	0,329	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.074; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.065			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Symptom Score nach Geschlecht – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
Männlich	n [1]	74	77
	n [2]	72	73
	LS-Mittelwert (SE)	1,0 (0,12)	1,3 (0,12)
	Differenz [3]	-0,4	
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; 0,0)	
	p-Wert	0,030	
Weiblich	n [1]	109	99
	n [2]	101	87
	LS-Mittelwert (SE)	1,1 (0,09)	1,3 (0,10)
	Differenz [3]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,4; 0,1)	
	p-Wert	0,235	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [4]	0,546	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
Männlich	n [1]	24	36
	n [2]	24	34
	LS-Mittelwert (SE)	1,7 (0,18)	2,2 (0,15)
	Differenz [3]	-0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-1,0; -0,1)	
	p-Wert	0,030	

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Weiblich	n [1]	43	29
	n [2]	40	28
	LS-Mittelwert (SE)	1,4 (0,15)	1,3 (0,18)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,4; 0,6)	
	p-Wert	0,654	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [4]	0,131	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.075; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.066			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Symptom Score nach Region– post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
Europäische Union	n [1]	89	83
	n [2]	83	74

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	LS-Mittelwert (SE)	1,1 (0,11)	1,4 (0,11)
	Differenz [3]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,1)	
	p-Wert	0,108	
Rest der Welt	n [1]	94	93
	n [2]	90	86
	LS-Mittelwert (SE)	1,0 (0,11)	1,2 (0,11)
	Differenz [3]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,0)	
	p-Wert	0,092	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [4]	0,960	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
Europäische Union	n [1]	49	48
	n [2]	46	47
	LS-Mittelwert (SE)	1,5 (0,15)	1,7 (0,15)
	Differenz [3]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,2)	
	p-Wert	0,420	
Rest der Welt	n [1]	18	17
	n [2]	18	15
	LS-Mittelwert (SE)	1,4 (0,19)	2,0 (0,20)
	Differenz [3]	-0,6	

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(-1,1; 0,0)	
	p-Wert	0,041	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [4]	0,328	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.076; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.067			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-170: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Symptom Score nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
≤60%	n [1]	101	94
	n [2]	96	86
	LS-Mittelwert (SE)	1,2 (0,10)	1,4 (0,10)
	Differenz [3]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,0)	
	p-Wert	0,049	

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
>60%	n [1]	82	82
	n [2]	77	74
	LS-Mittelwert (SE)	0,9 (0,11)	1,1 (0,11)
	Differenz [3]	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-0,5; 0,1)	
	p-Wert	0,199	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [4]	0,492	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
≤60%	n [1]	33	34
	n [2]	31	32
	LS-Mittelwert (SE)	1,8 (0,17)	1,9 (0,17)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,4)	
	p-Wert	0,794	
>60%	n [1]	34	31
	n [2]	33	30
	LS-Mittelwert (SE)	1,2 (0,16)	1,7 (0,17)
	Differenz [3]	-0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-0,9; 0,0)	
	p-Wert	0,048	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [4]	0,210	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline,	

Studie	Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.		
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.077; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.068			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-171: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Asthma Symptom Score nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie	Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitraum	Woche 29 – Woche 32	
<300 Zellen/mcl	n [1]	86	75
	n [2]	78	69
	LS-Mittelwert (SE)	1,2 (0,11)	1,2 (0,12)
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 0,3)	
	p-Wert	0,987	
≥300 Zellen/mcl	n [1]	95	100
	n [2]	93	90
	LS-Mittelwert (SE)	1,0 (0,10)	1,4 (0,10)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Differenz [3]	-0,4	
	95% Konfidenzintervall	(-0,7; -0,2)	
	p-Wert	0,002	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [4]	0,019	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitraum	Woche 21 – Woche 24	
<300 Zellen/mcl	n [1]	33	37
	n [2]	32	35
	LS-Mittelwert (SE)	1,4 (0,15)	1,9 (0,15)
	Differenz [3]	-0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-0,9; -0,1)	
	p-Wert	0,019	
≥300 Zellen/mcl	n [1]	34	28
	n [2]	32	27
	LS-Mittelwert (SE)	1,6 (0,19)	1,6 (0,20)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-0,6; 0,5)	
	p-Wert	0,789	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [4]	0,221	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline (optimierte Dosis), Medikation und Visite, die Interaktion von Visite und Baseline und die Interaktion von Visite und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere	

Studie	Ergebnisse für Asthma Symptom Score nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.		
SE=Standard Error (Standardfehler), NB=Nicht berichtet, NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.095; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.119			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut. Der durchgeführte Interaktionstest in der Studie MEA115588 (MENSA) ergab einen Hinweis ($p=0{,}019$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse SGRQ Responder – RCT

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder für den Studienbericht durchgeführt. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-172: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder nach Alter – post-hoc

Studie Subgruppe	Ergebnisse für SGRQ Responder nach Alter – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
<65 Jahre	Responder, n (%) [1]	107 (69)	76 (50)
	Odds Ratio	2,15	
	95% Konfidenzintervall	(1,32; 3,53)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	18,26	
	95% Konfidenzintervall	(7,03; 29,12)	
	Relatives Risiko	1,36	
	95% Konfidenzintervall	(1,13; 1,65)	
	p-Wert	0,001	
≥65 Jahre	Responder, n (%) [1]	22 (79)	17 (68)
	Odds Ratio	1,73	
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 7,24)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	10,57	
	95% Konfidenzintervall	(-15,99; 36,78)	
	Relatives Risiko	1,16	
	95% Konfidenzintervall	(0,83; 1,61)	
	p-Wert	0,384	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	0,741	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
<65 Jahre	Responder, n (%) [1]	35 (59)	24 (41)
	Odds Ratio	2,13	
	95% Konfidenzintervall	(0,96; 4,74)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	18,64	
	95% Konfidenzintervall	(-0,21; 36,54)	
	Relatives Risiko	1,46	
	95% Konfidenzintervall	(1,00; 2,12)	
	p-Wert	0,043	
≥65 Jahre	Responder, n (%) [1]	3 (38)	3 (50)

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Odds Ratio	0,60	
	95% Konfidenzintervall	(0,04; 8,12)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-12,50	
	95% Konfidenzintervall	(-61,49; 41,20)	
	Relatives Risiko	0,75	
	95% Konfidenzintervall	(0,23; 2,49)	
	p-Wert	0,640	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	0,274	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.078; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.069		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder nach Geschlecht – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
Männlich	Responder, n (%) [1]	48 (65)	42 (55)
	Odds Ratio	1,54	
	95% Konfidenzintervall	(0,76; 3,12)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	10,32	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(-5,47; 26,18)	
	Relatives Risiko	1,19	
	95% Konfidenzintervall	(0,91; 1,55)	
	p-Wert	0,196	
Weiblich	Responder, n (%) [1]	81 (74)	51 (52)
	Odds Ratio	2,63	
	95% Konfidenzintervall	(1,42; 4,90)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	22,12	
	95% Konfidenzintervall	(8,57; 35,04)	
	Relatives Risiko	1,43	
	95% Konfidenzintervall	(1,15; 1,78)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,230	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
Männlich	Responder, n (%) [1]	14 (58)	14 (39)
	Odds Ratio	2,20	
	95% Konfidenzintervall	(0,68; 7,20)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	19,44	
	95% Konfidenzintervall	(-7,09; 44,08)	
	Relatives Risiko	1,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,88; 2,55)	
	p-Wert	0,139	
Weiblich	Responder, n (%) [1]	24 (56)	13 (45)
	Odds Ratio	1,55	
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 4,47)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	10,99	
	95% Konfidenzintervall	(-12,79; 33,82)	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Relatives Risiko	1,25	
	95% Konfidenzintervall	(0,77; 2,02)	
	p-Wert	0,360	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,631	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.079; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.070		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder nach Region– post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
Europäische Union	Responder, n (%) [1]	61 (68)	46 (55)
	Odds Ratio	1,69	
	95% Konfidenzintervall	(0,87; 3,29)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	12,36	
	95% Konfidenzintervall	(-2,62; 26,92)	
	Relatives Risiko	1,22	
	95% Konfidenzintervall	(0,96; 1,55)	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,095	
Rest der Welt	Responder, n (%) [1]	68 (72)	47 (51)
	Odds Ratio	2,56	
	95% Konfidenzintervall	(1,34; 4,93)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	21,80	
	95% Konfidenzintervall	(7,14; 35,19)	
	Relatives Risiko	1,43	
	95% Konfidenzintervall	(1,13; 1,81)	
	p-Wert	0,002	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,350	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
Europäische Union	Responder, n (%) [1]	28 (57)	20 (42)
	Odds Ratio	1,87	
	95% Konfidenzintervall	(0,77; 4,52)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	15,48	
	95% Konfidenzintervall	(-5,00; 35,08)	
	Relatives Risiko	1,37	
	95% Konfidenzintervall	(0,91; 2,07)	
	p-Wert	0,127	
Rest der Welt	Responder, n (%) [1]	10 (56)	7 (41)
	Odds Ratio	1,79	
	95% Konfidenzintervall	(0,39; 8,39)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	14,38	
	95% Konfidenzintervall	(-19,95; 46,56)	
	Relatives Risiko	1,35	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(0,67; 2,72)	
	p-Wert	0,395	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,956	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.080; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.071			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
≤60%	Responder, n (%) [1]	67 (66)	48 (51)
	Odds Ratio	1,89	
	95% Konfidenzintervall	(1,02; 3,51)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	15,27	
	95% Konfidenzintervall	(1,18; 28,94)	
	Relatives Risiko	1,30	
	95% Konfidenzintervall	(1,02; 1,65)	
	p-Wert	0,030	
>60%	Responder, n (%) [1]	62 (75)	45 (55)
	Odds Ratio	2,43	
	95% Konfidenzintervall	(1,20; 4,97)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	19,82	
	95% Konfidenzintervall	(4,18; 33,93)	
	Relatives Risiko	1,36	
	95% Konfidenzintervall	(1,08; 1,72)	
	p-Wert	0,008	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,574	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
≤60%	Responder, n (%) [1]	20 (61)	14 (41)
	Odds Ratio	2,20	
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 6,55)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	19,43	
	95% Konfidenzintervall	(-5,30; 42,57)	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Relatives Risiko	1,47	
	95% Konfidenzintervall	(0,90; 2,40)	
	p-Wert	0,112	
>60%	Responder, n (%) [1]	18 (53)	13 (42)
	Odds Ratio	1,56	
	95% Konfidenzintervall	(0,52; 4,66)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	11,01	
	95% Konfidenzintervall	(-13,72; 34,91)	
	Relatives Risiko	1,26	
	95% Konfidenzintervall	(0,75; 2,13)	
	p-Wert	0,375	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,626	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.081; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.072		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis ($p \geq 0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-176: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für SGRQ Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
<300 Zellen/mcl	Responder, n (%) [1]	57 (66)	42 (56)
	Odds Ratio	1,54	
	95% Konfidenzintervall	(0,78; 3,07)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	10,28	
	95% Konfidenzintervall	(-5,26; 25,36)	
	Relatives Risiko	1,18	
	95% Konfidenzintervall	(0,92; 1,52)	
	p-Wert	0,181	
≥300 Zellen/mcl	Responder, n (%) [1]	70 (73)	50 (50)
	Odds Ratio	2,69	
	95% Konfidenzintervall	(1,42; 5,13)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	22,92	
	95% Konfidenzintervall	(8,94; 36,27)	
	Relatives Risiko	1,46	
	95% Konfidenzintervall	(1,16; 1,84)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,213	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
<300 Zellen/mcl	Responder, n (%) [1]	17 (52)	14 (38)
	Odds Ratio	1,75	
	95% Konfidenzintervall	(0,61; 5,04)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	13,68	
	95% Konfidenzintervall	(-10,23; 36,29)	
	Relatives Risiko	1,36	
	95% Konfidenzintervall	(0,80; 2,31)	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für SGRQ Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,250	
≥300 Zellen/mcl	Responder, n (%) [1]	21 (62)	13 (46)
	Odds Ratio	1,86	
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 5,81)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	15,34	
	95% Konfidenzintervall	(-9,99; 39,25)	
	Relatives Risiko	1,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,83; 2,15)	
	p-Wert	0,227	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,926	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem SGRQ Total Score von 4 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.096; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 201); Tabelle 31.120			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse ACQ-5 Responder – RCT

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder für den Studienbericht durchgeführt. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-177: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACQ-5 Responder nach Alter – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
<65 Jahre	Responder, n (%) [1]	89 (57)	63 (42)
	Odds Ratio	1,86	
	95% Konfidenzintervall	(1,15; 2,99)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	15,33	
	95% Konfidenzintervall	(4,05; 26,34)	
	Relatives Risiko	1,37	
	95% Konfidenzintervall	(1,08; 1,73)	
	p-Wert	0,007	
≥65 Jahre	Responder, n (%) [1]	17 (61)	14 (56)
	Odds Ratio	1,21	
	95% Konfidenzintervall	(0,35; 4,16)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	4,71	
	95% Konfidenzintervall	(-22,60; 31,11)	
	Relatives Risiko	1,08	
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 1,71)	
	p-Wert	0,728	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	0,483	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
<65 Jahre	Responder, n (%) [1]	24 (41)	17 (29)
	Odds Ratio	1,69	
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 3,93)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	11,86	
	95% Konfidenzintervall	(-7,00; 30,12)	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Relatives Risiko	1,41	
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 2,34)	
	p-Wert	0,176	
≥65 Jahre	Responder, n (%) [1]	4 (50)	1 (17)
	Odds Ratio	5,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 294,49)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	33,33	
	95% Konfidenzintervall	(-21,53; 77,72)	
	Relatives Risiko	3,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 20,44)	
	p-Wert	0,198	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	0,427	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.083; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.073		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACQ-5 Responder nach Geschlecht – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
Männlich	Responder, n (%) [1]	46 (62)	36 (47)
	Odds Ratio	1,87	
	95% Konfidenzintervall	(0,93; 3,77)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	15,41	
	95% Konfidenzintervall	(-0,67; 31,11)	
	Relatives Risiko	1,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,99; 1,79)	
	p-Wert	0,057	
Weiblich	Responder, n (%) [1]	60 (55)	41 (41)
	Odds Ratio	1,70	
	95% Konfidenzintervall	(0,95; 3,05)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	13,13	
	95% Konfidenzintervall	(-0,49; 26,41)	
	Relatives Risiko	1,32	
	95% Konfidenzintervall	(0,99; 1,76)	
	p-Wert	0,058	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,822	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
Männlich	Responder, n (%) [1]	9 (38)	7 (19)
	Odds Ratio	2,49	
	95% Konfidenzintervall	(0,66; 9,47)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	18,06	
	95% Konfidenzintervall	(-8,47; 42,82)	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Relatives Risiko	1,93	
	95% Konfidenzintervall	(0,83; 4,48)	
	p-Wert	0,121	
Weiblich	Responder, n (%) [1]	19 (44)	11 (38)
	Odds Ratio	1,30	
	95% Konfidenzintervall	(0,45; 3,81)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	6,26	
	95% Konfidenzintervall	(-17,60; 28,86)	
	Relatives Risiko	1,16	
	95% Konfidenzintervall	(0,66; 2,07)	
	p-Wert	0,597	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,399	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.084; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.074		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACQ-5 Responder nach Region – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Europäische Union	Responder, n (%) [1]	51 (57)	33 (40)
	Odds Ratio	1,98	
	95% Konfidenzintervall	(1,04; 3,80)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	16,91	
	95% Konfidenzintervall	(1,92; 31,37)	
	Relatives Risiko	1,43	
	95% Konfidenzintervall	(1,03; 1,96)	
	p-Wert	0,026	
Rest der Welt	Responder, n (%) [1]	55 (59)	44 (47)
	Odds Ratio	1,57	
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 2,92)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	11,20	
	95% Konfidenzintervall	(-3,54; 25,44)	
	Relatives Risiko	1,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,94; 1,63)	
	p-Wert	0,125	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,586	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
Europäische Union	Responder, n (%) [1]	16 (33)	13 (27)
	Odds Ratio	1,31	
	95% Konfidenzintervall	(0,50; 3,44)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	5,57	
	95% Konfidenzintervall	(-13,64; 25,65)	
	Relatives Risiko	1,21	
	95% Konfidenzintervall	(0,65; 2,23)	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,549	
Rest der Welt	Responder, n (%) [1]	12 (67)	5 (29)
	Odds Ratio	4,80	
	95% Konfidenzintervall	(0,95; 25,72)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	37,25	
	95% Konfidenzintervall	(2,95; 65,69)	
	Relatives Risiko	2,27	
	95% Konfidenzintervall	(1,01; 5,07)	
	p-Wert	0,028	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,128	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.085; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.075		

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-180: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACQ-5 Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
≤60%	Responder, n (%) [1]	61 (60)	37 (39)

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Odds Ratio	2,35	
	95% Konfidenzintervall	(1,27; 4,35)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	21,03	
	95% Konfidenzintervall	(6,95; 34,51)	
	Relatives Risiko	1,53	
	95% Konfidenzintervall	(1,14; 2,06)	
	p-Wert	0,003	
>60%	Responder, n (%) [1]	45 (54)	40 (49)
	Odds Ratio	1,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 2,40)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	5,44	
	95% Konfidenzintervall	(-10,21; 20,81)	
	Relatives Risiko	1,11	
	95% Konfidenzintervall	(0,83; 1,50)	
	p-Wert	0,485	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,137	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
≤60%	Responder, n (%) [1]	17 (52)	11 (32)
	Odds Ratio	2,22	
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 6,75)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	19,16	
	95% Konfidenzintervall	(-5,87; 41,80)	
	Relatives Risiko	1,59	
	95% Konfidenzintervall	(0,88; 2,87)	
	p-Wert	0,112	
>60%	Responder, n (%) [1]	11 (32)	7 (23)
	Odds Ratio	1,64	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 5,89)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	9,77	
	95% Konfidenzintervall	(-14,95; 32,99)	
	Relatives Risiko	1,43	
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 3,23)	
	p-Wert	0,379	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,689	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.086; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.076			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-181: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für ACQ-5 Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
<300 Zellen/mcl	Responder, n (%) [1]	45 (52)	38 (51)
	Odds Ratio	1,07	
	95% Konfidenzintervall	(0,55; 2,08)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	1,66	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(-13,84; 17,09)	
	Relatives Risiko	1,03	
	95% Konfidenzintervall	(0,76; 1,40)	
	p-Wert	0,834	
≥300 Zellen/mcl	Responder, n (%) [1]	60 (63)	38 (38)
	Odds Ratio	2,72	
	95% Konfidenzintervall	(1,47; 5,05)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	24,50	
	95% Konfidenzintervall	(10,43; 37,86)	
	Relatives Risiko	1,64	
	95% Konfidenzintervall	(1,23; 2,21)	
	p-Wert	<0,001	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,031	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
<300 Zellen/mcl	Responder, n (%) [1]	13 (39)	7 (19)
	Odds Ratio	2,79	
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 9,67)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	20,48	
	95% Konfidenzintervall	(-2,88; 42,64)	
	Relatives Risiko	2,08	
	95% Konfidenzintervall	(0,95; 4,59)	
	p-Wert	0,058	
≥300 Zellen/mcl	Responder, n (%) [1]	15 (44)	11 (39)
	Odds Ratio	1,22	
	95% Konfidenzintervall	(0,39; 3,82)	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Absolute Risikoreduktion (%)	4,83	
	95% Konfidenzintervall	(-20,14; 29,34)	
	Relatives Risiko	1,12	
	95% Konfidenzintervall	(0,62; 2,04)	
	p-Wert	0,701	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,275	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen:	([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.097; ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 31.121		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut. Der durchgeführte Interaktionstest in der Studie MEA115588 (MENSA) ergab einen Hinweis (p<0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Außerdem ist hervorzuheben, dass in beiden betrachteten Subgruppen ein positiver Mepolizumab-Behandlungseffekt beobachtet wurde.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse MOS-Schlafskala Responder – RCT

Für diesen Endpunkt wurden keine Subgruppenanalysen a priori geplant und/oder für den Studienbericht durchgeführt. Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-182: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MOS-Schlafskala Responder nach Alter – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für MOS-Schlafskala Responder nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitpunkt	Woche 20	
<65 Jahre	Responder, n (%) [1]	21 (36)	12 (20)
	Odds Ratio	2,16	
	95% Konfidenzintervall	(0,88; 5,46)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	15,25	
	95% Konfidenzintervall	(-3,62; 33,34)	
	Relatives Risiko	1,75	
	95% Konfidenzintervall	(0,95; 3,22)	
	p-Wert	0,065	
≥65 Jahre	Responder, n (%) [1]	1 (13)	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	12,50	
	95% Konfidenzintervall	(-41,20; 61,49)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,369	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [2]	0,450	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem Score auf der MOS-Schlafskala von 5 Einheiten über dem Baselinewert oder höher [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 32.009

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis ($p \geq 0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-183: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MOS-Schlafskala Responder nach Geschlecht – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für MOS-Schlafskala Responder nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitpunkt	Woche 20	
Männlich	Responder, n (%) [1]	6 (25)	6 (17)
	Odds Ratio	1,67	
	95% Konfidenzintervall	(0,38; 7,25)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	8,33	
	95% Konfidenzintervall	(-18,03; 33,88)	
	Relatives Risiko	1,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,55; 4,11)	
	p-Wert	0,429	
Weiblich	Responder , n (%) [1]	16 (37)	6 (21)
	Odds Ratio	2,27	
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 8,22)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	16,52	
	95% Konfidenzintervall	(-7,40; 38,53)	
	Relatives Risiko	1,80	
	95% Konfidenzintervall	(0,80; 4,05)	
	p-Wert	0,136	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [2]	0,894	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem Score auf der MOS-Schlafskala von 5 Einheiten über dem Baselinewert oder höher [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 32.010			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis ($p \geq 0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-184: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MOS-Schlafskala Responder nach Region– post-hoc

Studie	**Ergebnisse für MOS-Schlafskala Responder nach Region – ITT-ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Erhebungszeitpunkt	Woche 20	
Europäische Union	Responder, n (%) [1]	15 (31)	10 (21)
	Odds Ratio	1,68	
	95% Konfidenzintervall	(0,61; 4,76)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	9,78	
	95% Konfidenzintervall	(-9,57; 29,58)	
	Relatives Risiko	1,47	
	95% Konfidenzintervall	(0,73; 2,94)	
	p-Wert	0,271	
Rest der Welt	Responder, n (%) [1]	7 (39)	2 (12)
	Odds Ratio	4,77	
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 53,39)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	27,12	
	95% Konfidenzintervall	(-4,55; 57,15)	
	Relatives Risiko	3,31	
	95% Konfidenzintervall	(0,80; 13,74)	
	p-Wert	0,067	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [2]	0,584	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem Score auf der MOS-Schlafskala von 5 Einheiten über dem Baselinewert oder höher [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 32.011			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-185: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MOS-Schlafskala Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für MOS-Schlafskala Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	67	65
	Erhebungszeitpunkt	Woche 20	
≤60%	Responder, n (%) [1]	10 (30)	6 (18)
	Odds Ratio	2,03	
	95% Konfidenzintervall	(0,56; 7,82)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	12,66	
	95% Konfidenzintervall	(-11,96; 34,83)	
	Relatives Risiko	1,72	
	95% Konfidenzintervall	(0,70; 4,19)	
	p-Wert	0,224	
>60%	Responder , n (%) [1]	12 (35)	6 (19)
	Odds Ratio	2,27	
	95% Konfidenzintervall	(0,65; 8,60)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	15,94	
	95% Konfidenzintervall	(-8,88; 38,69)	
	Relatives Risiko	1,82	
	95% Konfidenzintervall	(0,78; 4,27)	
	p-Wert	0,151	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [2]	0,554	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem Score auf der MOS-Schlafskala von 5 Einheiten über dem Baselinewert oder höher [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	

Studie	**Ergebnisse für MOS-Schlafskala Responder nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**	
	Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 32.012		

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

Tabelle 4-186: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für MOS-Schlafskala Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für MOS-Schlafskala Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitpunkt	Woche 20	
<300 Zellen/mcl	Responder, n (%) [1]	12 (36)	8 (22)
	Odds Ratio	2,07	
	95% Konfidenzintervall	(0,64; 6,91)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	14,74	
	95% Konfidenzintervall	(-8,64; 37,37)	
	Relatives Risiko	1,68	
	95% Konfidenzintervall	(0,79; 3,60)	
	p-Wert	0,173	
≥300 Zellen/mcl	Responder , n (%) [1]	10 (29)	4 (14)
	Odds Ratio	2,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,60; 12,30)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	15,13	
	95% Konfidenzintervall	(-9,99; 38,66)	
	Relatives Risiko	2,06	
	95% Konfidenzintervall	(0,72; 5,86)	

Studie	**Ergebnisse für MOS-Schlafskala Responder nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,156	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [2]	0,533	
	statistische Methodik	[1] Patienten mit einem Score auf der MOS-Schlafskala von 5 Einheiten über dem Baselinewert oder höher [2] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 32.014			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse BDI-II – RCT

In Kapitel 4.2.5.5 wurden u.a. alle a priori geplanten und/oder für den Studienbericht der Studie MEA115588 (MENSA) durchgeführten Subgruppenanalysen für den Endpunkt BDI-II dargestellt. Diese beziehen sich auf die ITT-Population und sind deshalb für die Nutzenbewertung nicht relevant (vgl. Kapitel 4.2.5.2.1). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen fließen nicht in die Bewertung ein und werden im Dossier nicht dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse sind jedoch im Studienbericht dargestellt.

a. A priori für die ITT-Population geplante Subgruppenanalysen – ITT-ZVT-Population

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population erfolgte für die Nutzendossiererstellung nachträglich eine erneute Berechnung aller auf diesen Endpunkt bezogenen a priori geplanten und im Studienbericht der MEA115588 (MENSA) dargestellten Subgruppenanalysen.

Hierbei handelt es sich um eine reine Wiederholung der ursprünglichen Subgruppenanalysen im Studienbericht. Lediglich wurde anstelle der ITT-Population die für die Nutzenbewertung relevante Zielpopulation (ITT-ZVT) zugrunde gelegt.

Tabelle 4-187: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach Baseline BDI-II – A priori

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach Baseline BDI-II – ITT-ZVT-Population**

		Mepolizumab 100 mg s.c.	Placebo
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
0-13	n [1]	123	127
	n [2]	119	117
	LS-Mittelwert (SE)	4,8 (0,50)	4,7 (0,50)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-1,3; 1,5)	
	p-Wert	0860	
14-19	n [1]	28	18
	n [2]	27	18
	LS-Mittelwert (SE)	12,4 (1,70)	11,1 (2,17)
	Differenz [3]	1,3	
	95% Konfidenzintervall	(-4,6; 7,2)	
	p-Wert	0,650	
20-28	n [1]	17	18
	n [2]	17	18
	LS-Mittelwert (SE)	14,6 (2,37)	16,4 (2,30)
	Differenz [3]	-1,7	
	95% Konfidenzintervall	(-8,8; 5,3)	
	p-Wert	0,616	
29-63	n [1]	10	9
	n [2]	9	9
	LS-Mittelwert (SE)	19,4 (2,77)	23,3 (2,69)
	Differenz [3]	-3,9	
	95% Konfidenzintervall	(-13,2; 5,4)	
	p-Wert	0,378	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte	

SE=Standard Error (Standardfehler)
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 32.007

Es wurde kein Interaktionstest post-hoc durchgeführt.

Da diese Subgruppenanalyse nur für eine Studie vorliegt, entfällt die Durchführung einer Meta-Analyse.

b. Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen und Interaktionstests – ITT-ZVT-Population

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-188: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach Alter – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
<65 Jahre	n [1]	150	147
	n [2]	145	138
	LS-Mittelwert (SE)	7,6 (0,57)	7,7 (0,58)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-1,7; 1,4)	
	p-Wert	0,857	
≥65 Jahre	n [1]	28	25
	n [2]	27	24
	LS-Mittelwert (SE)	7,8 (1,19)	7,7 (1,25)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-3,5; 3,6)	
	p-Wert	0,977	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [4]	0,967	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt	

Studie	Ergebnisse für BDI-II nach Alter – ITT-ZVT-Population		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
		[3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
<65 Jahre	n [1]	59	59
	n [2]	58	56
	LS-Mittelwert (SE)	8,5 (0,68)	8,4 (0,69)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-1,8; 2,0)	
	p-Wert	0,918	
≥65 Jahre	n [1]	8	6
	n [2]	6	6
	LS-Mittelwert (SE)	10,9 (3,28)	8,3 (3,45)
	Differenz [3]	2,7	
	95% Konfidenzintervall	(-8,9; 14,2)	
	p-Wert	0,620	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [4]	0,860	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.003 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.005			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-189: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach Geschlecht – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
Männlich	n [1]	73	77
	n [2]	71	73
	LS-Mittelwert (SE)	6,3 (0,80)	7,2 (0,78)
	Differenz [3]	-0,9	
	95% Konfidenzintervall	(-3,1; 1,4)	
	p-Wert	0,445	
Weiblich	n [1]	105	95
	n [2]	101	89
	LS-Mittelwert (SE)	8,7 (0,65)	8,0 (0,68)
	Differenz [3]	0,7	
	95% Konfidenzintervall	(-1,2; 2,6)	
	p-Wert	0,470	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [4]	0,419	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
Männlich	n [1]	24	36
	n [2]	24	35
	LS-Mittelwert (SE)	8,3 (1,02)	7,7 (0,84)
	Differenz [3]	0,6	
	95% Konfidenzintervall	(-2,1; 3,3)	

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,661	
Weiblich	n [1]	43	29
	n [2]	40	27
	LS-Mittelwert (SE)	9,1 (0,82)	9,0 (1,01)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-2,5; 2,8)	
	p-Wert	0,933	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [4]	0,446	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.004 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.006			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-190: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach Region– post-hoc

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
Europäische Union	n [1]	84	81

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	n [2]	82	77
	LS-Mittelwert (SE)	7,5 (0,73)	7,5 (0,75)
	Differenz [3]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-2,1; 2,1)	
	p-Wert	0,994	
Rest der Welt	n [1]	94	91
	n [2]	90	85
	LS-Mittelwert (SE)	7,9 (0,74)	7,8 (0,75)
	Differenz [3]	0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-2,0; 2,2)	
	p-Wert	0,938	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [4]	0,425	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
Europäische Union	n [1]	49	48
	n [2]	46	47
	LS-Mittelwert (SE)	8,6 (0,83)	8,9 (0,82)
	Differenz [3]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-2,6; 2,1)	
	p-Wert	0,815	
Rest der Welt	n [1]	18	17
	n [2]	18	15

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	LS-Mittelwert (SE)	8,9 (0,91)	7,0 (1,03)
	Differenz [3]	2,0	
	95% Konfidenzintervall	(-1,0; 4,9)	
	p-Wert	0,182	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [4]	0,609	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.005 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.007			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-191: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	
≤60%	n [1]	97	93
	n [2]	94	87
	LS-Mittelwert (SE)	7,5 (0,69)	8,1 (0,71)
	Differenz [3]	-0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-2,5; 1,4)	
	p-Wert	0,602	
>60%	n [1]	81	79
	n [2]	78	75
	LS-Mittelwert (SE)	7,8 (0,77)	7,2 (0,78)
	Differenz [3]	0,7	
	95% Konfidenzintervall	(-1,5; 2,8)	
	p-Wert	0,545	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [4]	0,959	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. Kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
≤60%	n [1]	33	34
	n [2]	31	32
	LS-Mittelwert (SE)	9,0 (0,94)	8,5 (0,92)
	Differenz [3]	0,5	
	95% Konfidenzintervall	(-2,2; 3,1)	

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	0,729	
>60%	n [1]	34	31
	n [2]	33	30
	LS-Mittelwert (SE)	8,2 (0,91)	8,5 (0,96)
	Differenz [3]	-0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-3,0; 2,4)	
	p-Wert	0,812	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [4]	0,814	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.006 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.008			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für BDI-II nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	184	176
	Erhebungszeitpunkt	Woche 32	

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
<300 Zellen/mcl	n [1]	83	73
	n [2]	79	69
	LS-Mittelwert (SE)	9,2 (0,83)	7,5 (0,89)
	Differenz [3]	1,6	
	95% Konfidenzintervall	(-0,8; 4,1)	
	p-Wert	0,189	
≥300 Zellen/mcl	n [1]	93	98
	n [2]	91	92
	LS-Mittelwert (SE)	6,4 (0,65)	7,6 (0,64)
	Differenz [3]	-1,2	
	95% Konfidenzintervall	(-3,0; 0,6)	
	p-Wert	0,186	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [4]	0,045	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	67	65
	Erhebungszeitpunkt	Woche 24	
<300 Zellen/mcl	n [1]	33	37
	n [2]	32	35
	LS-Mittelwert (SE)	8,8 (0,96)	8,9 (0,91)
	Differenz [3]	-0,1	
	95% Konfidenzintervall	(-2,8; 2,6)	
	p-Wert	0,922	
≥300 Zellen/mcl	n [1]	34	28

Studie	**Ergebnisse für BDI-II nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	n [2]	32	27
	LS-Mittelwert (SE)	8,2 (0,90)	8,0 (0,99)
	Differenz [3]	0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-2,4; 3,0)	
	p-Wert	0,848	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [4]	0,961	
	statistische Methodik	MMRM mit den Kovariablen: Baseline, Region, OCS-Stratum zu Baseline (OCS-Gebrauch <5 Jahre vs. OCS-Gebrauch ≥5 Jahre), OCS-Dosis zu Baseline, Medikation und Woche, die Interaktion von Woche und Baseline und die Interaktion von Woche und Behandlungsgruppe. [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [3] Differenz der LS-Mittelwerte [4] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf dem obigen MMRM Model ergänzt mit den Kovariablen: Subgruppe und Interaktion von Medikation und Subgruppe.	
SE=Standard Error (Standardfehler) Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.008 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 32.013			

Der durchgeführte Interaktionstest ergab in der Studie MEA115575 (SIRIUS) keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut. Der durchgeführte Interaktionstest in der Studie MEA115588 (MENSA) ergab einen Hinweis (p=0,045) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut, jedoch ist hier die multiple Testproblematik zu beachten. Außerdem ist zu beachten, dass in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Behandlungseffekt (p<0,05) zu beobachten ist.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen – RCT

4.3.1.3.2.10.1 Subgruppenanalyse Unerwünschte Ereignisse – RCT

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschten Ereignisse nach Alter – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<65 Jahre	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	123 (79)	126 (83)
	Odds Ratio	0,74	
	95% Konfidenzintervall	(0,40; 1,37)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,6	
	95% Konfidenzintervall	(-15,7; 6,7)	
	Relatives Risiko	0,94	
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 1,05)	
	p-Wert	0,304	
≥65 Jahre	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	21 (75)	22 (88)
	Odds Ratio	0,41	
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 2,13)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-13,0	
	95% Konfidenzintervall	(-38,8; 14,4)	
	Relatives Risiko	0,85	
	95% Konfidenzintervall	(0,66; 1,10)	
	p-Wert	0,227	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [1]	0,998	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
<65 Jahre	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	48 (81)	54 (92)
	Odds Ratio	0,40	
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 1,38)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-10,2	
	95% Konfidenzintervall	(-28,5; 8,7)	
	Relatives Risiko	0,89	
	95% Konfidenzintervall	(0,77; 1,03)	
	p-Wert	0,107	
≥65 Jahre	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	7 (88)	6 (100)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-12,5	
	95% Konfidenzintervall	(-61,5; 41,2)	
	Relatives Risiko	0,88	
	95% Konfidenzintervall	(0,67; 1,14)	
	p-Wert	0,369	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [1]	0,971	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.004, 33.008 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.004, 33.008			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-194: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschten Ereignisse nach Geschlecht – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Männlich	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	52 (70)	65 (84)
	Odds Ratio	0,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 1,03)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-14,1	
	95% Konfidenzintervall	(-29,9; 1,8)	
	Relatives Risiko	0,83	
	95% Konfidenzintervall	(0,70; 0,99)	
	p-Wert	0,037	
Weiblich	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	92 (84)	83 (84)
	Odds Ratio	0,99	
	95% Konfidenzintervall	(0,44; 2,20)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-13,8; 13,4)	
	Relatives Risiko	1,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,89; 1,12)	
	p-Wert	0,968	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [1]	0,977	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Männlich	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	21 (88)	32 (89)
	Odds Ratio	0,88	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 6,60)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,4	
	95% Konfidenzintervall	(-27,4; 24,7)	
	Relatives Risiko	0,98	
	95% Konfidenzintervall	(0,81; 1,19)	
	p-Wert	0,870	
Weiblich	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	34 (79)	28 (97)
	Odds Ratio	0,13	
	95% Konfidenzintervall	(0,003; 1,10)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-17,5	
	95% Konfidenzintervall	(-39,6; 6,2)	
	Relatives Risiko	0,82	
	95% Konfidenzintervall	(0,69; 0,97)	
	p-Wert	0,035	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [1]	0,975	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 33.005, 33.008 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.005, 33.008			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis ($p \geq 0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-195: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschten Ereignisse nach Region– post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Europäische Union	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	68 (76)	68 (82)
	Odds Ratio	0,68	
	95% Konfidenzintervall	(0,30; 1,51)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-6,4	
	95% Konfidenzintervall	(-21,2; 8,6)	
	Relatives Risiko	0,92	
	95% Konfidenzintervall	(0,79; 1,08)	
	p-Wert	0,307	
Rest der Welt	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	76 (81)	80 (86)
	Odds Ratio	0,69	
	95% Konfidenzintervall	(0,29; 1,60)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-5,2	
	95% Konfidenzintervall	(-19,5; 9,0)	
	Relatives Risiko	0,94	
	95% Konfidenzintervall	(0,83; 1,07)	
	p-Wert	0,342	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [1]	0,979	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
Europäische Union	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	38 (78)	44 (92)
	Odds Ratio	0,31	
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 1,19)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-14,1	
	95% Konfidenzintervall	(-33,5; 5,5)	
	Relatives Risiko	0,85	
	95% Konfidenzintervall	(0,71; 1,01)	
	p-Wert	0,055	
Rest der Welt	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	17 (94)	16 (94)
	Odds Ratio	1,06	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 88,25)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-32,1; 32,1)	
	Relatives Risiko	1,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 1,18)	
	p-Wert	0,967	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [1]	0,978	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.006, 33.008 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.006, 33.008			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis ($p \geq 0,05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-196: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignissen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≤60%	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	83 (82)	75 (80)
	Odds Ratio	1,17	
	95% Konfidenzintervall	(0,54; 2,55)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	2,4	
	95% Konfidenzintervall	(-11,7; 16,3)	
	Relatives Risiko	1,03	
	95% Konfidenzintervall	(0,90; 1,18)	
	p-Wert	0,670	
>60%	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	61 (73)	73 (89)
	Odds Ratio	0,34	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 0,85)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-15,5	
	95% Konfidenzintervall	(-30,5; -0,5)	
	Relatives Risiko	0,83	
	95% Konfidenzintervall	(0,71; 0,96)	
	p-Wert	0,011	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [1]	0,997	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
≤60%	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	27 (82)	31 (91)
	Odds Ratio	0,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 2,30)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-9,4	
	95% Konfidenzintervall	(-32,0; 14,9)	
	Relatives Risiko	0,90	
	95% Konfidenzintervall	(0,74; 1,09)	
	p-Wert	0,261	
>60%	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	28 (82)	29 (94)
	Odds Ratio	0,32	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 2,03)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-11,2	
	95% Konfidenzintervall	(-34,9; 13,3)	
	Relatives Risiko	0,88	
	95% Konfidenzintervall	(0,73; 1,05)	
	p-Wert	0,170	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [1]	0,980	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.007, 33.008 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.007, 33.008			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-197: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Unerwünschte Ereignissen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<300 Zellen/mcl	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	67 (78)	66 (88)
	Odds Ratio	0,48	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 1,22)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-10,1	
	95% Konfidenzintervall	(-25,2; 5,4)	
	Relatives Risiko	0,89	
	95% Konfidenzintervall	(0,77; 1,02)	
	p-Wert	0,092	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	76 (79)	81 (81)
	Odds Ratio	0,89	
	95% Konfidenzintervall	(0,41; 1,91)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,8	
	95% Konfidenzintervall	(-15,8; 12,4)	
	Relatives Risiko	0,98	
	95% Konfidenzintervall	(0,85; 1,12)	
	p-Wert	0,748	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [1]	0,979	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
<300 Zellen/mcl	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	27 (82)	33 (89)
	Odds Ratio	0,55	
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 2,60)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-7,4	
	95% Konfidenzintervall	(-30,1; 16,1)	
	Relatives Risiko	0,92	
	95% Konfidenzintervall	(0,75; 1,12)	
	p-Wert	0,379	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	28 (82)	27 (96)
	Odds Ratio	0,17	
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 1,61)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-14,1	
	95% Konfidenzintervall	(-37,9; 11,0)	
	Relatives Risiko	0,85	
	95% Konfidenzintervall	(0,72; 1,01)	
	p-Wert	0,081	
Interaktionstest Medikation* Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [1]	0,980	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 33.008, 33.010 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 33.008, 33.010			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.10.2 Subgruppenanalyse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-198: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Alter – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<65 Jahre	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	12 (8)	19 (13)
	Odds Ratio	0,58	
	95% Konfidenzintervall	(0,25; 1,31)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,9	
	95% Konfidenzintervall	(-16,1; 6,4)	
	Relatives Risiko	0,61	
	95% Konfidenzintervall	(0,31; 1,22)	
	p-Wert	0,155	
≥65 Jahre	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (11)	5 (20)
	Odds Ratio	0,48	
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 2,86)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-9,3	
	95% Konfidenzintervall	(-35,5; 17,9)	
	Relatives Risiko	0,54	
	95% Konfidenzintervall	(0,14; 2,02)	
	p-Wert	0,346	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [1]	0,952	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<65 Jahre	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (2)	11 (19)
	Odds Ratio	0,08	
	95% Konfidenzintervall	(0,002; 0,56)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-16,9	
	95% Konfidenzintervall	(-34,9; 1,9)	
	Relatives Risiko	0,09	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 0,68)	
	p-Wert	0,002	
≥65 Jahre	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	1 (17)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-16,7	
	95% Konfidenzintervall	(-64,1; 37,7)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,231	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [1]	0,982	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.004, 33.008
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.004, 33.008

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-199: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Männlich	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (7)	11 (14)
	Odds Ratio	0,43	
	95% Konfidenzintervall	(0,11; 1,46)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-7,5	
	95% Konfidenzintervall	(-23,5; 8,4)	
	Relatives Risiko	0,47	
	95% Konfidenzintervall	(0,17; 1,30)	
	p-Wert	0,133	
Weiblich	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	10 (9)	13 (13)
	Odds Ratio	0,66	
	95% Konfidenzintervall	(0,25; 1,73)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,0	
	95% Konfidenzintervall	(-17,5; 9,6)	
	Relatives Risiko	0,69	
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 1,51)	
	p-Wert	0,351	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [1]	0,742	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Männlich	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	6 (17)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-16,7	
	95% Konfidenzintervall	(-41,6; 9,8)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,035	
Weiblich	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (2)	6 (21)
	Odds Ratio	0,09	
	95% Konfidenzintervall	(0,002; 0,85)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-18,4	
	95% Konfidenzintervall	(-40,7; 5,1)	
	Relatives Risiko	0,11	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 0,89)	
	p-Wert	0,010	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [1]	0,979	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.005, 33.008
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.005, 33.008

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-200: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Region– post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Region – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Europäische Union	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (6)	13 (16)
	Odds Ratio	0,32	
	95% Konfidenzintervall	(0,08; 1,01)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-10,1	
	95% Konfidenzintervall	(-24,8; 4,8)	
	Relatives Risiko	0,35	
	95% Konfidenzintervall	(0,13; 0,95)	
	p-Wert	0,030	
Rest der Welt	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	10 (11)	11 (12)
	Odds Ratio	0,89	
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 2,44)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,2	
	95% Konfidenzintervall	(-15,3; 13,2)	
	Relatives Risiko	0,90	
	95% Konfidenzintervall	(0,40; 2,02)	
	p-Wert	0,797	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [1]	0,153	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Europäische Union	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (2)	8 (17)
	Odds Ratio	0,10	
	95% Konfidenzintervall	(0,002; 0,85)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-14,6	
	95% Konfidenzintervall	(-33,5; 5,5)	
	Relatives Risiko	0,12	
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 0,94)	
	p-Wert	0,013	
Rest der Welt	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	4 (24)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-23,5	
	95% Konfidenzintervall	(-52,4; 10,3)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,029	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [1]	0,971	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 33.006, 33.008
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.006, 33.008

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-201: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≤60%	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	13 (13)	15 (16)
	Odds Ratio	0,78	
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 1,88)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-3,1	
	95% Konfidenzintervall	(-17,1; 11,0)	
	Relatives Risiko	0,81	
	95% Konfidenzintervall	(0,41; 1,60)	
	p-Wert	0,539	
>60%	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (2)	9 (11)
	Odds Ratio	0,20	
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 1,02)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-8,6	
	95% Konfidenzintervall	(-23,4; 6,8)	
	Relatives Risiko	0,22	
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 0,99)	
	p-Wert	0,027	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [1]	0,200	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
≤60%	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (3)	10 (29)
	Odds Ratio	0,08	
	95% Konfidenzintervall	(0,002; 0,61)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-26,4	
	95% Konfidenzintervall	(-48,4; -3,0)	
	Relatives Risiko	0,10	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 0,76)	
	p-Wert	0,004	
>60%	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	2 (6)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-6,5	
	95% Konfidenzintervall	(-30,0; 18,0)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,132	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [1]	0,979	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.007, 33.008
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.007, 33.008

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-202: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<300 Zellen/mcl	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	8 (9)	11 (15)
	Odds Ratio	0,60	
	95% Konfidenzintervall	(0,20; 1,75)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-5,4	
	95% Konfidenzintervall	(-20,7; 10,1)	
	Relatives Risiko	0,63	
	95% Konfidenzintervall	(0,27; 1,49)	
	p-Wert	0,293	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	7 (7)	13 (13)
	Odds Ratio	0,53	
	95% Konfidenzintervall	(0,17; 1,50)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-5,7	
	95% Konfidenzintervall	(-19,6; 8,5)	
	Relatives Risiko	0,56	
	95% Konfidenzintervall	(0,23; 1,35)	
	p-Wert	0,187	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [1]	0,732	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<300 Zellen/mcl	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	8 (22)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-21,6	
	95% Konfidenzintervall	(-43,3; 2,1)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,005	
≥300 Zellen/mcl	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (3)	4 (14)
	Odds Ratio	0,18	
	95% Konfidenzintervall	(0,00; 2,04)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-11,3	
	95% Konfidenzintervall	(-35,4; 13,8)	
	Relatives Risiko	0,21	
	95% Konfidenzintervall	(0,02; 1,74)	
	p-Wert	0,103	
Interaktionstest Medikation* Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [1]	0,975	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.008, 33.010
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.008, 33.010

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.10.3 Subgruppenanalyse Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – RCT

Für die im Rahmen der Nutzenbewertung relevante ITT-ZVT-Population wurden Subgruppenanalysen und Interaktionstests post-hoc durchgeführt. Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht, Zentrums- und Ländereffekte sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Tabelle 4-203: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Alter – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<65 Jahre	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (<1)	4 (3)
	Odds Ratio	0,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,005; 2,44)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-2,0	
	95% Konfidenzintervall	(-13,2; 9,3)	
	Relatives Risiko	0,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 2,14)	
	p-Wert	0,165	
≥65 Jahre	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Alter – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	p-Wert	NBB	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [1]	0,997	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<65 Jahre	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (2)	1 (2)
	Odds Ratio	1,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 79,83)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,0%	
	95% Konfidenzintervall	(-18,7; 18,7)	
	Relatives Risiko	1,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 15,61)	
	p-Wert	1,000	
≥65 Jahre	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (13)	1 (17)
	Odds Ratio	0,71	
	95% Konfidenzintervall	(0,008; 67,1)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,2	
	95% Konfidenzintervall	(-54,1; 48,0)	
	Relatives Risiko	0,75	
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 9,72)	
	p-Wert	0,825	
Interaktionstest Medikation*Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)			
	p-Wert [1]	0,827	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	

NBB=Nicht berechenbar
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.004, 33.008
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.004, 33.008

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Alter.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-204: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Geschlecht – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	N	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Männlich	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	2 (3)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-2,6	
	95% Konfidenzintervall	(-18,5; 13,3)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,163	
Weiblich	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (<1)	2 (2)
	Odds Ratio	0,45	
	95% Konfidenzintervall	(0,008; 8,70)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,1	
	95% Konfidenzintervall	(-14,6; 12,5)	
	Relatives Risiko	0,45	
	95% Konfidenzintervall	(0,04; 4,89)	
	p-Wert	0,500	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [1]	0,978	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Männlich	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	2 (6)
	Odds Ratio	NBB	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Geschlecht – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-5,6	
	95% Konfidenzintervall	(-31,3; 20,7)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,240	
Weiblich	Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (5)	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	4,7	
	95% Konfidenzintervall	(-18,8, 27,7)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,239	
Interaktionstest Medikation*Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)			
	p-Wert [1]	0,952	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.005, 33.008 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.005, 33.008			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Geschlecht.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-205: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Region– post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
Europäische Union	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	3 (4)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-3,6	
	95% Konfidenzintervall	(-18,4; 11,3)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,069	
Rest der Welt	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (1)	1 (1)
	Odds Ratio	0,99	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 78,49)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-14,3; 14,3)	
	Relatives Risiko	0,99	
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 15,58)	
	p-Wert	0,994	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [1]	0,972	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
Europäische Union	Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (4)	1 (2)
	Odds Ratio	2,00	
	95% Konfidenzintervall	(0,10; 120,46)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	2,0	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Region – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(-17,7; 21,7)	
	Relatives Risiko	1,96	
	95% Konfidenzintervall	(0,18; 20,90)	
	p-Wert	0,570	
Rest der Welt	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	1 (6)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-5,9	
	95% Konfidenzintervall	(-37,3; 26,8)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,296	
Interaktionstest Medikation*Region (Europäische Union vs. Rest der Welt)			
	p-Wert [1]	0,969	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.006, 33.008 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.006, 33.008			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis ($p \geq 0{,}05$) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Region.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-206: Ergebnisse der Subgruppenanalyse Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
≤60%	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (<1)	2 (2)
	Odds Ratio	0,46	
	95% Konfidenzintervall	(0,008; 9,01)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,1	
	95% Konfidenzintervall	(-15,1; 12,9)	
	Relatives Risiko	0,47	
	95% Konfidenzintervall	(0,04; 5,05)	
	p-Wert	0,519	
>60%	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	2 (2)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-2,4	
	95% Konfidenzintervall	(-17,5; 12,8)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,152	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [1]	0,976	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
≤60%	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (3)	2 (6)
	Odds Ratio	0,50	
	95% Konfidenzintervall	(0,008; 10,16)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-2,9	
	95% Konfidenzintervall	(-26,4; 20,7)	
	Relatives Risiko	0,52	
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 5,41)	
	p-Wert	0,573	
>60%	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (3)	0
	Odds Ratio	NBB	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	2,9	
	95% Konfidenzintervall	(-21,2; 27,0)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,336	
Interaktionstest Medikation*FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60% vs. >60%)			
	p-Wert [1]	0,975	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.007, 33.008 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.007, 33.008			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe FEV_1 % Sollwert.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Tabelle 4-207: Ergebnisse der Subgruppenanalyse Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – post-hoc

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	**N**	**184**	**176**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
<300 Zellen/mcl	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (1)	1 (1)
	Odds Ratio	0,87	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 69,25)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,2	
	95% Konfidenzintervall	(-15,6; 15,2)	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	Relatives Risiko	0,87	
	95% Konfidenzintervall	(0,06; 13,70)	
	p-Wert	0,922	
≥300 Zellen/mcl	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	3 (3)
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-3,0	
	95% Konfidenzintervall	(-17,0; 11,2)	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	0,087	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [1]	0,971	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
MEA115575 (SIRIUS)	**N**	**67**	**65**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
<300 Zellen/mcl	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (3)	1 (3)
	Odds Ratio	1,13	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 90,73)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,3	
	95% Konfidenzintervall	(-22,9; 23,7)	
	Relatives Risiko	1,12	
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 17,22)	
	p-Wert	0,935	
≥300 Zellen/mcl	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (3)	1 (4)
	Odds Ratio	0,82	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 66,58)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,6	
	95% Konfidenzintervall	(-25,5; 24,3)	
	Relatives Risiko	0,82	

Studie Subgruppe	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline – ITT-ZVT-Population**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(0,05; 12,58)	
	p-Wert	0,889	
Interaktionstest Medikation*Eosinophilenspiegel im Blut (<300 Zellen/mcl vs. ≥300 Zellen/mcl)			
	p-Wert [1]	0,890	
	statistische Methodik	[1] p-Wert für den Interaktionsterm aus Medikation und Subgruppe basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Kovariablen: Subgruppe, Medikation und Interaktion von Medikation und Subgruppe	
NBB=Nicht berechenbar Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.008, 33.010 ([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 33.008, 33.010			

Die durchgeführten Interaktionstests ergaben in beiden Studien keinen Hinweis (p≥0,05) auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppe Eosinophilenspiegel im Blut.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

4.3.1.3.2.10.4 Subgruppenanalyse Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Aufgrund der geringen Fallzahl wurden für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse keine Subgruppenanalysen durchgeführt und dargestellt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In der folgenden Übersicht werden die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 4-208: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo[1] in der ITT-ZVT-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
Mortalität				
Tödliches UE	MENSA (RR): NBB SIRIUS (RR): NBB	NBB NBB	-	-
Morbidität				
Asthma Exazerbationen (AEx)				
AEx (Jahresrate) - klinisch signifikante Exazerbationen	MENSA (RR): 0,48 (0,35; 0,65) SIRIUS (RR): 0,66 (0,45; 0,96)	<0,001 0,030	Beträchtlich	Beleg
AEx (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	MENSA (RR): 0,41 (0,18; 0,94) SIRIUS (RR): 0,34 (0,09; 1,37)	0,035 0,131	Gering	Hinweis
AEx (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern	MENSA (RR): 0,36 (0,10; 1,23) SIRIUS (RR): NBB	0,103 NBB	-	
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - klinisch signifikanten Exazerbation	MENSA (HR): 0,44 (0,32; 0,61) SIRIUS (HR): 0,46 (0,29; 0,75)	<0,001 0,002	Erheblich	Beleg
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung	MENSA (HR): 0,38 (0,18; 0,81)	0,012	Beträchtlich	Hinweis

Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	SIRIUS (HR): 0,38 (0,10; 1,48)	0,165		
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern	MENSA (HR): 0,35 (0,12; 1,07) SIRIUS: NBB	0,065 NBB	-	-
OCS-Reduktion				
Prozentuale OCS-Reduktion	MENSA: NE SIRIUS (OR): 2,52 (1,31; 4,83)	0,006	Beträchtlich	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 5 mg/Tag	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,71 (1,13; 2,58)	0,008	Beträchtlich	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 50-100%	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,63 (1,09; 2,44)	0,014	Gering	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 100%	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,94 (0,70; 5,37)	0,191	-	-
Notfallmedikation				
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	MENSA (MD): -0,1 (-0,6; 0,3) SIRIUS (MD): 0,0 (-0,7; 0,8)	0,546 0,917	-	-
Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma	MENSA (MD): -0,1 (-0,2; 0,0)	0,062	-	-

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
Symptomen)	SIRIUS (MD): 0,0 (-0,2; 0,3)	0,737		
Asthma Symptom Score	MENSA (MD): -0,3 (-0,5; 0,0) SIRIUS (MD): -0,3 (-0,6; 0,1)	0,019 0,119	Gering	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SGRQ	MENSA (RR): 1,33 (1,12; 1,57) SIRIUS (RR): 1,37 (0,96; 1,95)	<0,001 0,081	Beträchtlich	Hinweis
ACQ-5	MENSA (RR): 1,32 (1,07; 1,62) SIRIUS (RR): 1,51 (0,93; 2,45)	0,009 0,089	Gering	Hinweis
MOS-Schlafskala	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,78 (0,96; 3,29)	 0,059	-	-
BDI-II	MENSA (MD): 0,0 (-1,5; 1,4) SIRIUS (MD): 0,3 (-1,5; 2,2)	0,986 0,717	-	-
Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	MENSA (RR): 0,93 (0,84; 1,03) SIRIUS (RR): 0,89 (0,78; 1,01)	0,158 0,080	-	-
Schwerwiegende	MENSA (RR):	0,094		

Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
unerwünschte Ereignisse	0,60 (0,32; 1,10) SIRIUS (RR): 0,08 (0,01; 0,60)	 0,001	 Erheblich	 Hinweis
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	MENSA (RR): 0,24 (0,03; 2,12) SIRIUS (RR): 0,97 (0,14; 6,68)	0,161 0,975	-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse[2]				
Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle	MENSA (RR): 1,34 (0,61; 2,94) SIRIUS (RR): 1,70 (0,52; 5,53)	0,464 0,372	-	-
Infektionen	MENSA (RR): 0,85 (0,71; 1,02) SIRIUS (RR): 0,89 (0,65; 1,22)	0,077 0,477	-	-
Neoplasien	MENSA (RR): 0,38 (0,08; 1,95) SIRIUS (RR): NBB	0,228 0,075	-	-
Herzerkrankungen	MENSA (RR): 0,96 (0,24; 3,77) SIRIUS (RR): 0,65 (0,11; 3,75)	0,949 0,624	-	-

NE=nicht erhoben, NBB=nicht berechenbar, RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz, SIRIUS=MEA115575 (SIRIUS), MENSA=MEA115588 (MENSA)

[1] jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT (siehe Kapitel 1.4 bzw. 3.1)

[2] weitere Details zu dieser Endpunktkategorie: s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10

Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabellen 31.002, 31.003, 31.004, 31.005, 31.007, 31.009, 31.012, 31.014, 31.016, 31.018, 31.020, 32.002, 33.001, 33.003
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabellen 31.005, 31.008, 31.010, 31.012, 31.014, 31.015, 31.016, 31.017, 31.019, 31.021, 31.026, 31.028, 31.030, 31.032, 32.002, 32.004, 33.001, 33.003

Zusammenfassung zu den Subgruppenanalysen

Für die a priori geplanten und im Studienbericht dargestellten Subgruppenanalysen erfolgte keine nachträgliche Berechnung der Interaktionstests, da es sich hierbei um eine reine Wiederholung der ursprünglichen Subgruppenanalysen im Studienbericht handelt und da bei den ursprünglichen Subgruppenanalysen keine Interaktionstests geplant waren. Bei diesen Analysen wurde anstelle der ITT-Population die für die Nutzenbewertung relevante Zielpopulation (ITT-ZVT) zugrunde gelegt.

Über die im Rahmen der Studienprotokolle a priori geplanten Subgruppenanalysen hinausgehend, wurden zahlreiche, explorative, post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests, wie in der Dossiervorlage gefordert, durchgeführt.

Für 23 Subgruppenanalysen konnte aufgrund der geringen Fallzahl kein Interaktionstest berechnet werden. Von den insgesamt 152 durchgeführten Interaktionstests resultierten 7 (4,6%) in p-Werten kleiner als 0,05 – dies liegt im Rahmen der statistischen Erwartung. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der im Rahmen der Subgruppenanalysen durchgeführten explorativen Interaktionstests zusammenfassend dargestellt (p-Werte <0,05 sind dabei fett hervorgehoben):

Tabelle 4-209: Ergebnisse der nachträglich (post-hoc) durchgeführten Interaktionstests für die Subgruppenanalyse - ITT-ZVT-Population

p-Werte der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen MEA115588 MEA115575	**Subgruppen**				
			Zentrums- und Ländereffekte	**Krankheitsschwere bzw. –stadium**	
Endpunkt	**Alter** [a]	**Geschlecht** [b]	**Region** [c]	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline** [d]	**Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline** [f]
Mortalität	Für den Endpunkt Mortalität wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt und dargestellt, da in der ITT-ZVT-Population nur ein Ereignis beobachtet wurde.				
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen	0,377 [1] NBB	0,410 [1] 0,278	0,090 0,912	0,198 0,737	**0,045** 0,599
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	0,718 NBB	0,314 NBB	0,943 0,790	0,686 NBB	0,957 NBB
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern	0,933 NBB	0,877 NBB	0,477 NBB	0,784 NBB	0,563 NBB
Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen	**0,018** NBB	0,845 0,456	0,056 0,655	0,217 0,320	**0,045** 0,168
Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	0,543 NBB	0,853 NBB	0,556 0,728	0,502 NBB	0,986 NBB
Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern	0,762 NBB	0,885 NBB	0,570 NBB	0,765 NBB	0,880 NBB

p-Werte der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen MEA115588 MEA115575	**Subgruppen**				
			Zentrums- und Ländereffekte	**Krankheitsschwere bzw. –stadium**	
Endpunkt	**Alter** [a]	**Geschlecht** [b]	**Region** [c]	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline** [d]	**Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline** [f]
Prozentuale OCS–Reduktion in Woche 20-24	NB 0,770	NB 0,115 [1]	NB 0,680 [1]	NB 0,473	NB 0,348
OCS-Reduktion OCS-Responder – Reduktion auf ≤5 mg/Tag	NB 0,213	NB **0,036**	NB 0,449	NB 0,287	NB 0,062
OCS-Reduktion OCS-Responder – Reduktion um 50–100%	NB NBB	NB 0,070	NB 0,186	NB 0,475	NB 0,291
OCS-Reduktion OCS-Responder – Reduktion um 100%	NB NBB	NB 0,668	NB NBB	NB 0,596	NB 0,213
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	0,199 0,564	0,121 0,201	0,801 0,620	0,633 0,105	0,238 0,524
Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)	0,241 0,165	0,688 0,611	0,273 0,264	0,680 0,450	0,529 0,956
Asthma Symptom Score	0,729 0,329	0,546 0,131	0,960 0,328	0,492 0,210	**0,019** 0,221
SGRQ Responder	0,741 0,274	0,230 0,631	0,350 0,956	0,574 0,626	0,213 0,926

p-Werte der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen MEA115588 MEA115575	**Subgruppen**				
			Zentrums- und Ländereffekte	**Krankheitsschwere bzw. –stadium**	
Endpunkt	**Alter** [a]	**Geschlecht** [b]	**Region** [c]	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline** [d]	**Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline** [f]
ACQ-5 Responder	0,483 0,427	0,822 0,399	0,586 0,128	0,137 0,689	**0,031** 0,275
MOS-Schlafskala Responder	NB 0,450	NB 0,894	NB 0,584	NB 0,554	NB 0,533
BDI-II	0,967 0,860	0,419 0,446	0,425 0,609	0,959 0,814	**0,045** 0,961
Unerwünschte Ereignisse	0,998 0,971	0,977 0,975	0,979 0,978	0,997 0,980	0,979 0,980
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,952 0,982	0,742 0,979	0,153 0,971	0,200 0,979	0,732 0,975
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,997 0,827	0,978 0,952	0,972 0,969	0,976 0,975	0,971 0,890
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Aufgrund der geringen Fallzahl wurden für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse keine Subgruppenanalysen durchgeführt.				

NBB=Nicht berechenbar (Auf Grund der geringen Fallzahl wurde kein Interaktionstest berechnet), NB=Nicht berichtet
P-Werte <0,05 wurden **fett** hervorgehoben
Subgruppen: [a] <65; ≥65 [b] Männlich; Weiblich [c] Europäische Union; Rest der Welt [d] FEV_1 % Sollwert ≤60%; >60% [f] <300 Zellen/mcl; ≥300

p-Werte der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen MEA115588 MEA115575	**Subgruppen**				
			Zentrums- und Ländereffekte	**Krankheitsschwere bzw. –stadium**	
Endpunkt	**Alter** [a]	**Geschlecht** [b]	**Region** [c]	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline** [d]	**Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline** [f]
Zellen/mcl [1] Es handelt sich hier um eine a priori geplante Subgruppenanalyse für die ITT-Population, die nachträglich für die ITT-ZVT-Population durchgeführt wurde. Der entsprechende Interaktionstest wurde post-hoc durchgeführt.					

Auf Endpunktebene zeigt sich dabei folgendes Bild: Für die Nebenwirkungsendpunkte tauchten bei keiner der untersuchten Subgruppen signifikante Interaktionstests auf. Für die OCS-Reduktionsendpunkte und die weiteren Morbiditätsendpunkte (Notfallmedikation, Asthma Symptom Score) lag der beobachtete Anteil an signifikanten Interaktionstests (mit 4,3%) im Rahmen der statistischen Erwartung bei Durchführung multipler Tests. Für die Endpunkte aus der Kategorie Lebensqualität lag der beobachtete Anteil an signifikanten Interaktionstests bei 5,7% (2 von 35 Interaktionstests mit $p<0,05$) – und somit ebenfalls im Rahmen der statistischen Erwartung. Für die Asthma-Exazerbationsendpunkte lag der beobachtete Anteil an signifikanten Interaktionstests bei 7,5% (3 von 40 Interaktionstests mit $p<0,05$).

Auf Subgruppenebene zeigt sich folgendes Bild: Für die Subgruppen „Region“ und „FEV1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline“ tauchte für keinen der untersuchten Endpunkte eine signifikante Interaktion auf. Für die Subgruppen „Alter“ und „Geschlecht“ lag der beobachtete Anteil an signifikanten Interaktionstest mit 3,7% (1 von 27 Interaktionstests mit $p<0,05$) und 3,2% (1 von 31 Interaktionstests mit $p<0,05$) im Rahmen der statistischen Erwartung bei Durchführung multipler Tests. Für die Subgruppe „Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline“ lag der beobachtete Anteil an signifikanten Interaktionstests bei 16,1% (5 von 31 Interaktionstests mit $p<0,05$).

Die oben aufgeführten Beobachtungen, die über die statistische Erwartung hinausgehen, werden im Folgenden näher diskutiert:

Fast alle bei der Subgruppe „Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline“ beobachteten signifikanten Interaktionstest sind bei der Studie MEA115588 (MENSA) darauf zurückzuführen, dass in den jeweils betrachteten Subgruppen ein positiver Mepolizumab-Effekt beobachtet wurde. Die Effektgrößen waren jedoch in den Subgruppen unterschiedlich, so dass der Interaktionstest aus diesem Grund „anschlug“. Es kam allerdings in keiner dieser Fälle zu einer Umkehr der Behandlungseffekte.

Zusammenfassend kann aus den 152 durchgeführten, explorativen Subgruppenanalysen kein Hinweis auf Effektmodifikationen durch die untersuchten Subgruppen abgeleitet werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-210: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers –Indirekter Vergleich

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
Studien zur Pharmakokinetik: Asthma Patienten					
SB-240563/017	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Mepolizumab 250 mg s.c. Placebo
MEA114092 (NCT01366521)	ja	ja	angeschlossen	20 Wochen	Mepolizumab 250 mg s.c. Mepolizumab 125 mg s.c. Mepolizumab 12,4 mg s.c. Mepolizumab 75 mg i.v.
Phase II Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebokontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
SB-240563/006	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 750 mg. i.v. Placebo
Phase III Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebokontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
MEA115588 (NCT01691521)	ja	ja	abgeschlossen	32 Wochen	Mepolizumab 75 mg i.v. Mepolizumab 100 mg. s.c. Placebo
MEA115575 (NCT01691508)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c. Placebo
MEA112997 (NCT01000506)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Mepolizumab 750 mg i.v. Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 75 mg i.v. Placebo
Sonstige Studien bei denen der pharmazeutische Unternehmer beteiligt war					
200862 (NCT02281318)	nein	ja	laufend	24 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c. Placebo
SB-240563/046 (NCT00292877)	ja	nein	abgeschlossen	26 Wochen	Mepolizumab 750 mg i.v. Placebo i.v.

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
CRT110184 (ISRCTN75169762)	ja	nein	abgeschlossen	12 Monate	Mepolizumab 750 mg i.v. Placebo i.v.
HO-13-9058	nein	ja	laufend	12 Monate - 1 Jahr	Mepolizumab 100 mg s.c. Omalizumab
204664 (Meta-Analyse von MEA112997, MEA115588, MEA115575 und CRT110184)	nein	ja	laufend	24-52 Wochen	Mepolizumab 100 mg. s.c. Placebo Mepolizumab 750 mg i.v. Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 75 mg i.v. Placebo
MEA117395 (PGx6470)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Mepolizumab 750 mg i.v. Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 75 mg i.v. Placebo
201318 (PGx7530)	nein	ja	abgeschlossen	32 Wochen	Mepolizumab 75 mg i.v. Mepolizumab 100 mg. s.c. Placebo
201810 (NCT02555371)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Placebo Mepolizumab 100 mg s.c.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-210 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.

Der Studienstatus ist zum 02.11.2015 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-210 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-211: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
SB-240563/017	E2
MEA114092 (NCT01366521	E3
SB-240563/006	E2
MEA112997 (NCT01000506)	E2
200862 (NCT02281318)	E7
SB-240563/046 (NCT00292877)	E2
CRT110184 (ISRCTN75169762)	E2
HO-13-9058	E5; E3: Indirekter Vergleich von Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab
204664	E2: Es wurde keine Meta-Analyse ausschließlich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mepolizumab 100 mg s.c.) durchgeführt
MEA117395 (PGx6470)	A2
MEA117395 (PGx7530)	A2
201810 (NCT02555371)	E7

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 06. November 2015 in MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE und Cochrane CENTRAL. Anhang 4-A beschreibt die Suchstrategie und Zahl der identifizierten Publikationen pro Datenbank. Eine Übersicht über den Auswahlprozess der Studien ist in Abbildung 4-23 dargestellt. Insgesamt wurden 1371 Publikationen (einschließlich Duplikate) bzw. 1020 Publikationen (nach Ausschluss von Duplikaten) identifiziert. Zwei Reviewer sichteten die Titel und Abstracts der verbliebenen 1020 Publikationen unabhängig voneinander. Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 54 Publikationen für die Sichtung im Volltext ausgewählt und 966 Publikationen wurden nach dem Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Zwei Reviewer sichteten unabhängig voneinander die ausgewählten 54 Publikationen im Volltext. 32 Publikationen wurden nach dem Volltextscreening aus den folgenden Gründen ausgeschlossen: Unvollständige Studieninformation (n=15), Studientyp (n=5), Intervention (n=4), Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation (n=4), Patientenpopulation (n=3), Endpunkte (n=1).

Insgesamt erfüllten 22 Publikationen (18 Studien) die Ein- und Ausschlusskriterien. In 20 der 22 Publikationen wurde Omalizumab untersucht, in 2 Publikationen Mepolizumab. Folgenden 18 Studien (22 Publikationen) wurden eingeschlossen (unter Angabe der Studie bzw. der Erstveröffentlichung):

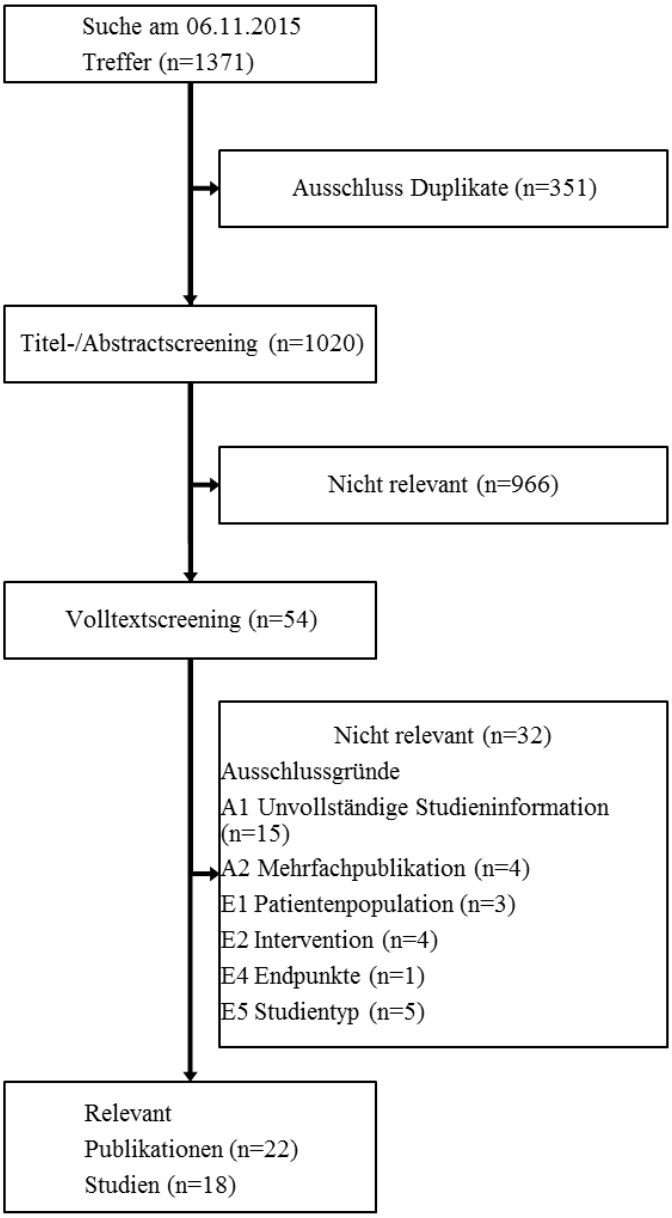


Abbildung 4-23. Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Jedoch unterscheiden sich die identifizierten Studien hinsichtlich Schweregrad der Erkrankung und Therapiemöglichkeiten stark. Deshalb wird die Durchführung eines indirekten Vergleichs unter Berücksichtigung aller identifizierten Publikationen als nicht sinnvoll erachtet. Um die Heterogenität zwischen den Studien zu reduzieren, wurden zusätzlich folgende Kriterien für die Verwendbarkeit der Publikationen im indirekten Vergleich (bzw. der Sensitivitätsanalyse) festgelegt:

1. Patienten, die mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden

2. Patienten mit ≥2 Exazerbationen in der Vorgeschichte (Sensitivitätsanalyse: ≥1 Exazerbationen in der Vorgeschichte)
3. Stabile OCS-Dosierung während der Studie
4. Studiendesign: Parallel

Eine Publikation wird nur als geeignet für den indirekten Vergleich angesehen, wenn alle der drei oben aufgeführten Kriterien in der jeweiligen Studie erfüllt sind. Falls neben Patienten, die Kriterien 1 und 2 erfüllen, auch Patienten in der Studie enthalten sind, die diese nicht erfüllen, werden die Daten von diese Patienten nicht berücksichtigt . Dazu müssen jedoch die Rohdaten zu den jeweiligen Studien vorliegen.

Für die identifizierten Publikationen zu Omalizumab sind die patientenindividuellen Studiendatendaten nicht frei verfügbar. Entsprechende Anfragen bei den Erstautoren der Primärpublikationen dieser Studien und beim Sponsor über das Portal www.clinicalstudydatarequest.com wurden negativ beschieden oder blieben unbeantwortet ([43]Jenny Wilson 2015; [44]Clinical Study Data Request 2015). Deshalb werden im indirekten Vergleich nur Publikationen zu Omalizumab verwendet, die alle vier der aufgeführten Kriterien bereits erfüllen.

Tabelle 4-212: Resultierender Studienpool aus der bibliografischen Literaturrecherche – Indirekter Vergleich

	Geeignete Publikation für ITC/Sensitivitätsanalyse		**Kriterien für die Verwendbarkeit der Publikationen im ITC/Sensitivitätsanalyse**			
Publikationen zu Mepolizumab, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche als relevant eingestuft wurden	**ITC**	**Sensitivitäts-analyse**	**Hoch dosierte inhalative Kortikosteroide**	**≥2 Exazerbationen in der Vorgeschichte (Sensitivitätsanalyse: ≥1 Exazerbationen in der Vorgeschichte)**	**Stabile OCS-Dosierung**	**Studiendesign: Parallel**
MEA115575 (SIRIUS) ([68]Bel et al. 2014)	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
MEA115588 (MENSA) ([64]Ortega et al. 2014)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

	Geeignete Publikation für ITC/Sensitivitätsanalyse		**Kriterien für die Verwendbarkeit der Publikationen im ITC/Sensitivitätsanalyse**			
Publikationen zu Omalizumab, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche als relevant eingestuft wurden	**ITC**	**Sensitivitäts-analyse**	**Hoch dosierte inhalative Kortikosteroide**	**≥2 Exazerbationen in der Vorgeschichte (Sensitivitätsanalyse: ≥1 Exazerbationen in der Vorgeschichte)**	**Stabile OCS-Dosierung**	**Studiendesign: Parallel**
Bardelas 2012 ([72]Bardelas et al. 2012)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Busse 2001 ([73]Busse et al. 2001)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Finn 2003 ([74]Finn et al. 2003)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Lanier 2003 ([75]Lanier et al. 2003)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Chanez 2010 ([76]Chanez et al.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

	Geeignete Publikation für ITC/Sensitivitätsanalyse		**Kriterien für die Verwendbarkeit der Publikationen im ITC/Sensitivitätsanalyse**			
Publikationen zu Omalizumab, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche als relevant eingestuft wurden	**ITC**	**Sensitivitäts-analyse**	**Hoch dosierte inhalative Kortikosteroide**	**≥2 Exazerbationen in der Vorgeschichte (Sensitivitätsanalyse: ≥1 Exazerbationen in der Vorgeschichte)**	**Stabile OCS-Dosierung**	**Studiendesign: Parallel**
2010)						
Gevaert_2013 ([77]Gevaert et al. 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Hanania 2011 ([78]Hanania et al. 2011)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Hendeles 2015 ([79]Hendeles et al. 2015)	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Holgate 2004 ([80]Holgate et al. 2004)	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja
Humbert 2005 ([81]Humbert et al. 2005)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Johansson 2009 ([82]Johansson et al. 2009)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ohta 2009 ([83]Ohta et al. 2009)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Solèr 2001 ([84]Soler et al. 2001)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Buhl 2002 QoL ([85]Buhl et al. 2002)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Buhl 2002 ([86]Buhl et al. 2002)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Noga 2003 ([87]Noga et al. 2003)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Massanari 2010 ([88]Massanari et al. 2010)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Milgrom 1999 ([89]Milgrom et al.	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja

	Geeignete Publikation für ITC/Sensitivitätsanalyse		**Kriterien für die Verwendbarkeit der Publikationen im ITC/Sensitivitätsanalyse**			
Publikationen zu Omalizumab, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche als relevant eingestuft wurden	**ITC**	**Sensitivitäts-analyse**	**Hoch dosierte inhalative Kortikosteroide**	**≥2 Exazerbationen in der Vorgeschichte (Sensitivitätsanalyse: ≥1 Exazerbationen in der Vorgeschichte)**	**Stabile OCS-Dosierung**	**Studiendesign: Parallel**
1999)						
Vignola 2004 ([90]Vignola et al. 2004)	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
Zielen 2013 ([91]Zielen et al. 2013)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja

Folgende Publikationen werden als geeignete für den indirekten Vergleich bzw. die entsprechende Sensitivitätsanalyse angesehen:

- MEA115575 (SIRIUS) ([68]Bel et al. 2014)
- Chanez 2010 ([76]Chanez et al. 2010)
- Hanania 2011 ([78]Hanania et al. 2011)
- Humbert 2005 ([81]Humbert et al. 2005)

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) 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 4-213: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche

Studie bzw. Register-Nummer	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
Studien für den Vergleich Mepolizumab vs. Placebo				
MEA115588 (MENSA)	Clinicaltrials.gov: NCT01691521 ([92]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR 2012-001251-40 [b] ([93]EU Clinical Trials Register 2012) WHO ICTRP: NCT01691521 ([94]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) EUCTR2012-001251-40-BE [b] ([95]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014) PharmNet.Bund: 2012-001251-40 [b] ([96]PharmNet Bund 2012) GSK Studienregister: 115588	ja	ja	abgeschlossen

Studie bzw. Register-Nummer	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
	([97]GSK Clinical Study Register 2015) ([98]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ([31]GlaxoSmithKline (GSK) 2012)			
MEA115575 (SIRIUS)	Clinicaltrials.gov: NCT01691508 ([99]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR: 2012-001497-29 [b] ([100]EU Clinical Trials Register 2012) WHO ICTRP: NCT01691508 ([101]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) EUCTR2012-001497-29-GB [b] ([102]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014) PharmNet.Bund: 2012-001497-29 [b] ([103]PharmNet Bund 2012) GSK Studienregister: 115575 ([104]GSK Clinical Study Register 2015) ([105]GlaxoSmithKline (GSK) 2013) ([32]GlaxoSmithKline (GSK) 2012)	ja	ja	abgeschlossen
Studien für den Vergleich Placebo vs. Omalizumab				
CIGE025A2210 (NCT00624832)	Clinicaltrials.gov: NCT00624832 ([106]ClinicalsTrials.gov 2011) ([107]ClinicalsTrials.gov 2011) EU-CTR:	nein	nein	abgeschlossen

Studie bzw. Register-Nummer	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
	2007-001013-41 [b] ([108]EU Clinical Trials Register 2008) WHO ICTRP: NCT00624832 ([109]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) 2007-001013-41 [b] ([110]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012) PharmNet.Bund: 2007-001013-41 ([111]PharmNet Bund 2008) ([112]PharmNet Bund 2009)			
CIGE025A2313 (NCT01202903)	Clinicaltrials.gov: NCT01202903 ([113]ClinicalsTrials.gov 2015) ([114]ClinicalsTrials.gov 2015) WHO ICTRP: NCT01202903 ([115]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	nein	nein	abgeschlossen
Chanez 2010	Clinicaltrials.gov: NCT00454051 ([116]ClinicalsTrials.gov 2011) ([117]ClinicalsTrials.gov 2011) WHO ICTRP: NCT00454051 ([118]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	nein	ja	abgeschlossen
Bardelas 2012	Clinicaltrials.gov: NCT00267202 ([119]ClinicalsTrials.gov 2011) ([120]ClinicalsTrials.gov 2011) WHO ICTRP:	nein	ja	abgeschlossen

Studie bzw. Register-Nummer	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
	NCT00267202 ([121]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)			
Hanania 2011 (EXTRA)	Clinicaltrials.gov: NCT00314574 ([122]ClinicalsTrials.gov 2012) ([123]ClinicalsTrials.gov 2012) WHO ICTRP: NCT00314574 ([124]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	nein	ja	abgeschlossen
Hendeles 2015	Clinicaltrials.gov: NCT00133042 ([125]ClinicalsTrials.gov 2015) WHO ICTRP: NCT00133042 ([126]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	nein	ja	abgeschlossen
NCT00670930	Clinicaltrials.gov: NCT00670930 ([127]ClinicalsTrials.gov 2012) ([128]ClinicalsTrials.gov 2012) PharmNet.Bund: 2007-004653-29 ([129]PharmNet Bund 2009) ([130]PharmNet Bund 2011)	nein	nein	abgeschlossen
NCT00870584	Clinicaltrials.gov: NCT00870584 ([131]ClinicalsTrials.gov 2011) ([132]ClinicalsTrials.gov 2011) WHO ICTRP: NCT00870584 ([133]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	nein	nein	abgeschlossen

Studie bzw. Register-Nummer	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
Q4777n, ML01347 (NCT01125748)	Clinicaltrials.gov: NCT01125748 ([134]ClinicalsTrials.gov 2014) ([135]ClinicalsTrials.gov 2014) WHO ICTRP: NCT01125748 ([136]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	nein	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Da für diesen Studienregistereintrag weder Ergebnisse noch ein Hinweis auf eine externe Publikation vorhanden waren, wurde dieser aufgrund des Einschlusskriteriums E7 (bzw. A1) im Rahmen der Studienregistersuche ausgeschlossen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-213 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherchen in den klinischen Studienregistern erfolgten am 24. November 2015. Es wurden insgesamt 719 Treffer (711 Unikate) identifiziert. Die Auswahl relevanter Studien wurde gemäß dem in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung durchgeführt. Insgesamt wurden 11 Studien als relevant eingestuft.

Jedoch unterscheiden sich die identifizierten Studien hinsichtlich Schweregrad der Erkrankung und Therapiemöglichkeiten stark. Deshalb wird die Berechnung eines indirekten Vergleichs unter Berücksichtigung aller identifizierten Studien als nicht sinnvoll erachtet. Um die Heterogenität zwischen den Studien zu reduzieren, wurden zusätzlich folgende Kriterien für die Verwendbarkeit der Studien im indirekten Vergleich (bzw. der Sensitivitätsanalyse) festgelegt:

1. Patienten, die mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden
2. Patienten mit ≥2 Exazerbationen in der Vorgeschichte (Sensitivitätsanalyse: ≥1 Exazerbationen in der Vorgeschichte)
3. Stabile OCS-Dosierung während der Studie
4. Studiendesign: Parallel

Eine Studie wird nur als geeignet für den indirekten Vergleich angesehen, wenn alle drei der oben aufgeführten Kriterien in der jeweiligen Studie erfüllt sind. Falls neben Patienten, die Kriterien 1 und 2 erfüllen, auch Patienten in der Studie enthalten sind, die diese nicht erfüllen, werden die Daten dieser Patienten nicht berücksichtigt. Dazu müssen jedoch die Rohdaten zu den jeweiligen Studien vorliegen.

Für die identifizierten Publikationen zu Omalizumab sind die patientenindividuellen Studiendatendaten nicht frei verfügbar. Entsprechende Anfragen bei den Erstautoren der Primärpublikationen dieser Studien und beim Sponsor über das Portal www.clinicalstudydatarequest.com wurden negativ beschieden oder blieben unbeantwortet ([43]Jenny Wilson 2015; [44]Clinical Study Data Request 2015). Deshalb werden im indirekten Vergleich nur Publikationen zu Omalizumab verwendet, die alle vier der aufgeführten Kriterien bereits erfüllen.

Tabelle 4-214: Resultierender Studienpool aus der Studienregistersuche – Indirekter Vergleich

	Geeignete Studien für ITC/Sensitivitätsanalyse		**Kriterien für die Verwendbarkeit der Studien im ITC/Sensitivitätsanalyse**			
Studien n zu Mepolizumab, die im Rahmen der Studienregistersuche als relevant eingestuft werden	**ITC**	**Sensitivitäts-analyse**	**Hoch dosierte inhalative Kortikosteroide**	**≥2 Exazerbationen in der Vorgeschichte (Sensitivitätsanalyse: ≥1 Exazerbationen in der Vorgeschichte)**	**Stabile OCS-Dosierung**	**Studiendesign: Parallel**
MEA115575 (SIRIUS)	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
MEA115588 (MENSA)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

	Geeignete Studie für ITC/Sensitivitätsanalyse		**Kriterien für die Verwendbarkeit der Studien im ITC/Sensitivitätsanalyse**			
Studien zu Omalizumab, die im Rahmen der Studienregistersuche als relevant eingestuft werden	**ITC**	**Sensitivitäts-analyse**	**Hoch dosierte inhalative Kortikosteroide**	**≥2 Exazerbationen in der Vorgeschichte (Sensitivitätsanalyse: ≥1 Exazerbationen in der Vorgeschichte)**	**Stabile OCS-Dosierung**	**Studiendesign: Parallel**
CIGE025A2210 (NCT00624832)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
CIGE025A2313 (NCT01202903)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Chanez 2010 (NCT00454051)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Bardelas 2012 (NCT00267202)	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
Hanania 2011 (EXTRA) (NCT00314574)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Hendeles 2015 (NCT00133042)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
NCT00670930	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja

	Geeignete Studie für ITC/Sensitivitätsanalyse		**Kriterien für die Verwendbarkeit der Studien im ITC/Sensitivitätsanalyse**			
Studien zu Omalizumab, die im Rahmen der Studienregistersuche als relevant eingestuft werden	**ITC**	**Sensitivitäts-analyse**	**Hoch dosierte inhalative Kortikosteroide**	**≥2 Exazerbationen in der Vorgeschichte (Sensitivitätsanalyse: ≥1 Exazerbationen in der Vorgeschichte)**	**Stabile OCS-Dosierung**	**Studiendesign: Parallel**
NCT00870584	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Q4777n, ML01347 (NCT01125748)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Folgende Publikationen werden als geeignete für den indirekten Vergleich bzw. die entsprechende Sensitivitätsanalyse angesehen:

- MEA115588 (MENSA)
- Chanez 2010 (NCT00454051)
- Hanania 2011 (EXTRA) (NCT00314574)

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften 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 4-215: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Studien für den Vergleich Mepolizumab vs. Placebo						
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	nein	ja [f] ([62]GlaxoSmithKline (GSK) 2014); ([63]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015)-2)	ja Clinicaltrials.gov: NCT01691521 ([92]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR 2012-001251-40 [d] ([93]EU Clinical Trials Register 2012) WHO ICTRP: NCT01691521 ([94]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) 2012-001251-40 [d] ([95]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014) PharmNet.Bund: 2012-001251-40 [d] ([96]PharmNet Bund 2012) GSK Studienregister: 115588 ([97]GSK Clinical Study Register 2015)	ja [e, f]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
					([98]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ([31]GlaxoSmithKline (GSK) 2012)	
Studien für den Vergleich Placebo vs. Omalizumab						
Humbert 2005 (INNOVATE)	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov: NCT00046748 [d] ([137]ClinicalsTrials.gov 2011) WHO ICTRP: NCT00046748 [d] ([138]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	ja ([81]Humbert et al. 2005)
Chanez 2010	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov: NCT00454051 ([116]ClinicalsTrials.gov 2011) ([117]ClinicalsTrials.gov 2011) WHO ICTRP: NCT00454051 ([118]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	ja ([76]Chanez et al. 2010)
Hanania 2011 (EXTRA)	nein	nein	ja	nein	ja Clinicaltrials.gov: NCT00314574	ja ([78]Hanania et al. 2011)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
					([122]ClinicalsTrials.gov 2012) ([123]ClinicalsTrials.gov 2012) WHO ICTRP: NCT00314574 ([124]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	

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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Da für diesen Studienregistereintrag weder Ergebnisse noch ein Hinweis auf eine externe Publikation vorhanden waren, wurde dieser aufgrund des Einschlusskriteriums E7 (bzw. A1) im Rahmen der Studienregistersuche ausgeschlossen.
e: Primärliteratur
f: In der ursprünglichen Analyse wurden drei Exazerbationen im Mepolizumab-Arm nicht berücksichtigt. Dieser Fehler wurde mit Amendment 2 korrigiert. Aus Gründen der Transparenz werden alle Studienberichte und Publikationen, die in diesem Zusammenhang relevant sind, in der obigen Tabelle aufgeführt. Im Rahmen der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche wird nur die folgende Publikation als relevant eingestuft: ([64]Ortega et al. 2014)

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse der Omalizumab-Studien basieren auf den zugehörigen Primärpublikationen; für die Mepolizumab-Studie wurden die Ergebnisse des Studienberichts bzw. die Ergebnisse von nachträglichen Analysen herangezogen.

Tabelle 4-216: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
MEA115588 (MENSA)	Randomisierte, doppelblinde, double-dummy, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Studie	Patienten mit diagnostiziertem eosinophilem Asthma oder einer hohen Wahrscheinlichkeit dafür (Alter ≥12 Jahre und ≥45 kg) Regelmäßige Behandlung mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 (OCS-Erhaltungstherapie optional) Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation, neben ICS, für mindestens 3 Monate in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 FEV_1: Alter ≥18 Jahren: FEV_1 % Sollwert <80% (Pre-Bronchodilatator) zu Visite V1; Alter 12-17 Jahren: FEV_1 % Sollwert <90% (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV_1:FVC Ratio <0,8 zur Visite V1 ≥2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite V1, die trotz hoch dosierten ICS mit systemischen OCS behandelt werden mussten.	Placebo i.v. und Placebo s.c. (n= 193) Mepolizumab 75 mg i.v. und Placebo s.c. (n= 193) Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo i.v. (n= 194)	Run-in: 1-6 Wochen Behandlung: 32 Wochen Follow-Up Visite: 12 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (nur für Patienten, die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen)	119 Studienzentren in 16 Ländern: Argentinien (7), Australien (3), Belgien (4), Kanada (10), Chile (3), Frankreich (8), Deutschland (10), Italien (8), Japan (18), Südkorea (11), Mexiko (1), Russland (4), Spanien (5), Ukraine (5), UK (4), USA (18) Studienzeitraum: 10/2012 – 01/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma – Exazerbationen; <u>Sekundäre Endpunkte: Asthma:</u> Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die eine Hospitalisierung erfordern FEV_1 (Pre-Bronchodilatator SGRQ Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt
Humbert 2005 (INNOVATE)	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Studie	Patienten mit schwerem Asthma, das eine Behandlung mit >1000 mcg/Tag Beclometason-Dipropionat (oder Äquivalent) und LABA (Stufe 4 der Global Initiative for Asthma (GINA)) notwendig macht.	Placebo s.c. alle 2 bis 4 Wochen (n=237) . Omalizumab s.c. alle 2 bis 4 Wochen in Abhängigkeit von	Run-in: 8 Wochen Behandlung: 28 Wochen Follow-Up: 16 Wochen	108 Studienzentren in 14 Ländern (Keine Angabe zum Studienzeitraum)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Rate klinisch signifikanter Asthma Exazerbationen über den 28-wöchigen Studienzeitraum

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Alter 12 bis 75 Jahre Allergie gegen ≥1 ganzjährig und voraussichtlich während der Studienzeit auftretendes Allergen IgE-Serumkonzentration ≥30 und ≤700IU/ml FEV_1 % Sollwert ≥40% bis <80% und andauernde Asthmasymptomatik FEV_1 Reversibilität ≥12% ab Baseline innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Salbutamol ≥2 Asthma Exazerbationen innerhalb der vergangenen 12 Monate trotz Einnahme hoch dosierter ICS und LABAs, die eine Notfallbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden erforderte, oder 1 Asthma Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate, die eine Hospitalisierung oder stationäre Notfallbehandlung notwendig machte)	Körpergewicht und Gesamt-IgE (≥0,016 mg/kg pro IU/ml der IgE Serumkonzentration) (n=245)			<u>Sekundäre Endpunkte:</u> Rate schwere Asthma Exazerbationen über den 28-wöchigen Studienzeitraum Ärztliche Notfallbehandlung wegen Asthma Exazerbation Hospitalisierung wegen Asthma Exazerbation Behandlung in der Notaufnahme wegen Asthma Exazerbation Ungeplanter Arztbesuch wegen Asthma Exazerbation AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) PEF; FEV_1 % Sollwert Asthma Symptom Scores Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) Unerwünschte Ereignisse
Chanez 2010	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Studie	Patienten mit klinisch diagnostiziertem schwerem persistierendem, allergisches Asthma (Alter ≥ 18 Jahre) FEV1 % Sollwert <80% Häufige Symptome am Tage (≥4 Tage/Woche) oder nächtliches	Placebo s.c. alle 2 bis 4 Wochen (n=11) Omalizumab s.c. alle 2 bis 4 (n=20) Omalizumab	Behandlung: 16 Wochen	6 Studienzentren: Frankreich Studienzeitraum: 12/2006 - 03/2008	<u>Primäre Endpunkte:</u> Prozentuale Veränderung der FcεRI-Rezeptorexpression auf basophilen Granulozyten im Blut und dendritischen Zellen nach 16

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Erwachen (≥1/Woche) Schwere Asthma Exazerbationen innerhalb des vergangenen Jahres, die entweder Notfallmedikation mit systemischen Kortikosteroiden (≥2 Exazerbationen) oder eine Hospitalisierung (≥1 Exazerbationen) einschließlich Behandlung in der Notaufnahme erfordert Inhalation mit einem hoch-dosierten Kortikosteroid >1000 mcg (Beclometasondipropionat oder Äquivalent) Allergie gegen ein ganzjährig auftretendes Allergen Gesamt-IgE-Serumkonzentration ≥30 und ≤700 IU/ml und angemessene Gesamt-IgE-Serumkonzentration und Gewicht entsprechend der Omalizumab-Dosierungstabellen	wurde gemäß der Europäischen SmPC dosiert			Behandlungswochen, verglichen mit der 4-wöchigen Screeningperiode vor Randomisierung (Baseline) Prozentuale Veränderung der durchschnittlichen FcεRI-Fluoreszenzintensität nach 16 Behandlungswochen, verglichen mit Baseline <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Tage mit Asthmasymptomen Bedarf an Notfallmedikation (Anzahl der benötigten Sprühstöße) Nächtliches Erwachen Tage mit Beeinträchtigungen alltäglicher Aktivitäten Fehltage (Schule oder Arbeit) aufgrund von Asthmasymptomen Tage mit Hospitalisierung Tage mit ungeplanten Klinikbesuchen Durchschnittlicher morgendlicher Peak-Flow (pro Tag) Unerwünschter Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Studie	Patienten mit schwerem allergischem Asthma seit mindestens einem Jahr vor Screening (Alter 12 bis 75 Jahre und 30 bis 150 kg) Asthma von jeweiligen Studienarzt basierend auf den NAEPP Leitlinien diagnostiziert Unkontrolliertes Asthma trotz Behandlung mit hoch dosierten ICS und LABA mit/oder ohne zusätzlicher Kontrollmedikation ≥1Asthma Exazerbation in den letzten 12 Monaten, die eine Notfallbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden erfordert Allergie gegen ein ganzjährig auftretendes Allergen FEV_1 % Sollwert von 40% - 80% IgE-Serumkonzentration ≥30 und ≤700 IU/ml	Placebo s.c. alle 2 bis 4 Wochen (n=423) Omalizumab s.c. alle 2 bis 4 Wochen in Abhängigkeit von Körpergewicht und Gesamt-IgE (≥0,008 mg/kg pro IU/ml der IgE Serumkonzentration alle zwei Wochen oder ≥0,016 mg/kg pro IU/ml der IgE Serumkonzentration alle 4 Wochen) (n=427)	Run-in: 2 - 4 Wochen Behandlung: 48 Wochen	197 Studienzentren in zwei Ländern: (USA 193 Kanada 4) Studienzeitraum: keine Angabe	Primärer Endpunkt: Rate der klinisch signifikanter Asthma Exazerbationen über den 48-wöchigen Studienzeitraum Sekundäre Endpunkte: TASS (Total Asthma Symptom Severity Score) Notfallmedikation (Anzahl der Inhalationen pro Studientag) AQLQ(S) (Asthma Quality of Life Questionnaire) Unerwünschte Ereignisse

[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; [81]Humbert et al. 2005; [76]Chanez et al. 2010; [78]Hanania et al. 2011)

Tabelle 4-217: Charakterisierung der Interventionen für den indirekten Vergleich – Studien für indirekte Vergleich

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	Behandlungsarm 3	Vorbehandlung Begleitmedikation
MEA115588 (MENSA)	Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c. alle 4 Wochen	Placebo i.v. + Mepolizumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen	Placebo i.v. + Placebo s.c. alle 4 Wochen	Vorbehandlung mit hochdosiertem ICS und mindestens einer zusätzlichen Kontrollmedikation. Albuterol/Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt und wurde zur Verfügung gestellt. Zusätzliche Asthma Medikamente wie Theophyllin und Antileukotriene waren als Begleitmedikation, unter der Bedingung, dass sie in den drei Monaten vor der Randomisierung regelmäßig eingenommen wurden, zulässig. OCS war bei Bedarf als Begleitmedikation erlaubt
Humbert 2005 (INNOVATE)	Omalizumab s.c. alle 2 bis 4 Wochen Abhängig von Körpergewicht und Gesamt-IgE (≥0,016 mg/kg pro IU/ml der IgE Serumkonzentration)	Placebo s.c. alle 2 bis 4 Wochen		Alle Studienteilnehmer verblieben bei ihrer bestehenden Erhaltungstherapie. Zusätzliche Asthma Medikamente wie Theophyllin, oraler Beta-2-Sympathomimetika und Leukotrienrezeptor-Antagonisten, unter der Bedingung, dass sie mindestens in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn in gleichbleibender Dosis eingenommen wurden Zusätzlich behielten alle Studienteilnehmer eine Behandlung mit hoch dosierten ICS und LABAs (Dosis entsprechend der letzten 4 Wochen der Run-in Phase) über den gesamten Studienzeitraum. Erhaltungstherapie mit oralen Kortikosteroiden (≥20 mg/Tag) ist, unter der Voraussetzung erlaubt, dass in den letzten 12 Monaten während der Therapie ≥1 Exazerbation auftrat.
Chanez 2010	Omalizumab s.c. alle 2 bis 4 Wochen (Dosierung gemäß der Europäischen SmPC)	Placebo s.c. alle 2 bis 4 Wochen		Die Erhaltungstherapie blieb während der Studie konstant. Jegliche Begleittherapie war während der Studie erlaubt.

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	Behandlungsarm 3	Vorbehandlung Begleitmedikation
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	Omalizumab s.c. alle 2 bis 4 Wochen Abhängig von Körpergewicht und Gesamt-IgE (≥0,008 mg/kg pro IU/ml der IgE Serumkonzentration alle zwei Wochen oder ≥0,016 mg/kg pro IU/ml der IgE Serumkonzentration alle 4 Wochen)	Placebo s.c. alle 2 bis 4 Wochen		Alle Studienteilnehmer verblieben bei ihrer bestehenden Erhaltungstherapie. Eine Modifikation der Dosierung von Omalizumab, ICS und LABAs oder anderer Kontrollmedikation war während der Studie verboten (Mit Ausnahme von systemischen Kortikosteroiden zur Behandlung von Asthma Exazerbationen). Albutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt Zusätzlich war eine der folgenden Kontrollmedikation erlaubt: Leukotrienrezeptor-Antagonisten, Antileukotriene; Mastzellstabilisatoren, Dauertherapie mit OCS (Voraussetzung: niedrigste wirksame Dosis mindestens in den letzten 4 Wochen vor Screening)

[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Kap 4.5; [81]Humbert et al. 2005; [76]Chanez et al. 2010; [78]Hanania et al. 2011)

Tabelle 4-218: Charakterisierung der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich – Studien für den indirekten Vergleich

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Alter**				**Geschlecht**		**BMI**	**Region**	
		Jahre Mittelwert (SD)	**<65 Jahre n (%)**	**≥65 Jahre n (%)**	**12-17 Jahre n (%)**	**Männlich n (%)**	**Weiblich n (%)**	**kg/m2 Mittelwert (SD)**	**EU n (%)**	**Rest der Welt n (%)**
MEA115588 (MENSA) ITT-ZVT-OL										
Placebo	46	45,0 (12,97)	43 (93)	3 (7)	0**	21 (46)	25 (54)	28,29 (6,591)	21 (46)	25 (54)
Mepolizumab 100 mg s.c.	47	50,0 (12,08)	42 (89)	5 (11)	0**	16 (34)	31 (66)	28,57 (7,251)	24 (51)	23 (49)
MEA115588 (MENSA) ITT-ZVT										
Placebo	176	50,8 (12,42)	151 (86)	25 (14)	0**	77 (44)	99 (56)	28,37 (5,634)	83 (47)	93 (53)
Mepolizumab 100 mg s.c.	184	52,4 (12,86)	156 (85)	28 (15)	0**	74 (40)	110 (60)	27,79 (6,182)	90 (49)	94 (51)
Humbert 2005 (INNOVATE) PIIT [1]										
Placebo	210	43,3 (13,49)	NB	NB	NB	72 (34,3)	138 (65,7)	NB	NB	NB
Omalizumab	209	43,4 (13,29)	NB	NB	NB	68 (32,5)	141 (67,5)	NB	NB	NB
Chanez 2010										
Placebo	11	50,6 (16,31)	NB	NB	NB	6 (54,5)	5 (45,5)**	NB	11 (100)	0**
Omalizumab	20	45,7 (13,30)	NB	NB	NB	6 (30,0)	14 (70,0)**	NB	20 (100)	0**
Hanania 2011 (EXTRA) [2]										
Placebo	421	45,3 (13,9)	376 (89,3) [a]	29 (6,9)	16 (3,8)	126 (29,9)	295 (70,1)	31,5 (7,3)	0**	421 (100)*
Omalizumab	427	43,7 (14,3)	379 (88,8) [a]	25 (5,9)	23 (5,4)	165 (38,6)	262 (61,4)	32,0 (7,8)	0**	427 (100)*

NB=Nicht berichtet, SD= Standard Deviation (Standardabweichung)
*Prozentsätze basieren auf eigenen Berechnungen; **Eigene Berechnungen
a: Altersgruppe 18-64 Jahre

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Alter**				**Geschlecht**		**BMI**	**Region**	
		Jahre Mittelwert (SD)	**<65 Jahre n (%)**	**≥65 Jahre n (%)**	**12-17 Jahre n (%)**	**Männlich n (%)**	**Weiblich n (%)**	**kg/m2 Mittelwert (SD)**	**EU n (%)**	**Rest der Welt n (%)**
[1] PITT=Primary Intent to Treat Population: Patienten die nach einer Protokolländerung randomisiert wurden (Details siehe Anhang 4-E) [2] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.001; 30.032; [81]Humbert et al. 2005; [76]Chanez et al. 2010; [78]Hanania et al. 2011)										

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Lungenfunktion (FEV_1) zu Baseline**				**ACQ-5 zu Baseline**	
		Pre-Bronchodilatator (ml) **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) ≤60%** **n (%)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) >60%** **n (%)**	**n (%)**	**Mittelwert (SD)**
MEA115588 (MENSA) **ITT-ZVT-OL**							
Placebo	46	1945,2 (563,05)	61,7 (17,54)	NB	NB	46	2,53 (1,091)
Mepolizumab 100 mg s.c.	47	1684,3 (632,17)	58,5 (18,41)	NB	NB	47	2,82 (1,173)
MEA115588 (MENSA) **ITT-ZVT**							
Placebo	176	1822,0 (609,04)	61,1 (17,46)	94 (53)*	82 (47)*	171 (97)*	2,31 (1,199)
Mepolizumab 100 mg s.c.	184	1704,7 (635,89)	58,5 (16,93)	101 (55)*	83 (45)*	182 (99)*	2,26 (1,275)
Humbert 2005 **(INNOVATE) PITT [1]**							
Placebo	210	NB	61,6 (13,83) [2]	NB	NB	NB	NB
Omalizumab	209	NB	61,0 (14,42) [2]	NB	NB	NB	NB
Chanez 2010							
Placebo	11	NB	66,6 (11,38) [2]	NB	NB	NB	NB
Omalizumab	20	NB	61,3 (14,83) [2]	NB	NB	NB	NB

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Lungenfunktion (FEV_1) zu Baseline**				**ACQ-5 zu Baseline**	
		Pre-Bronchodilatator (ml) **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) ≤60%** **n (%)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator) >60%** **n (%)**	**n (%)**	**Mittelwert (SD)**
Hanania 2011 (EXTRA) [3]							
Placebo	421	NB	64,4 (13,9)	NB	NB	NB	NB
Omalizumab	427	NB	65,4 (15,2)	NB	NB	NB	NB

NB=Nicht berichtet, SD= Standard Deviation (Standardabweichung)
*Prozentsätze basieren auf eigenen Berechnungen; **Eigene Berechnungen
[1] PITT=Primary Intent to Treat Population: Patienten die nach einer Protokolländerung randomisiert wurden (Details siehe Anhang 4-E)
[2] Der genaue Messzeitpunkt, vor oder nach Bronchodilatation, wurde nicht angegeben
[3] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabelle 30.004, 30.005, 30.012, 30.035, 30.036 ; [81]Humbert et al. 2005; [76]Chanez et al. 2010; [78]Hanania et al. 2011)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening [1]**							**Begleittherapie (vor der Run-in Phase)**	
		0 **n (%)**	**1** **n (%)**	**2** **n (%)**	**3** **n (%)**	**4** **n (%)**	**>4** **n (%)**	**Mittelwert (SD)**	**Theophyllin** **n (%)**	**Tiotropium** **n (%)**
MEA115588 (MENSA) ITT-ZVT-OL										
Placebo	46	0**	0**	18 (39)	14 (30)	4 (9)	10 (22)	4,0 (3,34)	6 (13)	8 (17)
Mepolizumab 100 mg s.c.	47	0**	0**	15 (32)	8 (17)	11 (23)	13 (28)	4,3 (3,28)	9 (19)	6 (13)
MEA115588 (MENSA) ITT-ZVT										
Placebo	176	0**	0**	82 (47)	45 (26)	18 (10)	31 (18)	3,5 (2,73)	28 (16)	24 (14)
Mepolizumab 100 mg s.c.	184	0**	0**	70 (38)	45 (24)	28 (15)	41 (22)	3,8 (2,75)	31 (17)	31 (17)
Humbert 2005 (INNOVATE) PITT [2]										
Placebo	210	0	32 (15,2)	100 (47,6)	55 (26,2)	13 (6,2)	10 (4,8)**	2,41 (1,09)	51 (24,3)	NB
Omalizumab	209	2 (1,0)	31 (14,8)	90 (43,1)	47 (22,5)	19 (9,1)	20 (9,6)**	2,64 (1,56)	64 (30,6)	NB
Chanez 2010										
Placebo	11	NB	NB	NB	NB	NB	NB	4,0 (2,90)	1 (9,1)	NB
Omalizumab	20	NB	NB	NB	NB	NB	NB	4,7 (3,33)	1 (5)	NB
Hanania 2011 (EXTRA) [3]										
Placebo	421	NB	NB	NB	NB	NB	NB	1,9 (1,5)	14 (3,3)**	13 (3,1)**
Omalizumab	427	NB	NB	NB	NB	NB	NB	2,0 (2,2)	12 (2,8)**	12 (2,8)**

NB=Nicht berichtet, SD=Standard Deviation (Standardabweichung); *Prozentsätze basieren auf eigenen Berechnungen; **Eigene Berechnungen
[1] In der Studie Humbert 2005(INNOVATE) wurde die Anzahl der Exazerbationen während der letzten 14 Monate gemessen
[2] PITT=Primary Intent to Treat Population: Patienten die nach einer Protokolländerung randomisiert wurden (Details siehe Anhang 4-E)
[3] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt
Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.003, 30.007; 30.034, 30.038; [81]Humbert et al. 2005; [76]Chanez et al. 2010; [78]Hanania et al. 2011)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Dauer der Asthma Erkrankung**	**Eosinophilenspiegel im Blut Einschlusskriterien**		**Eosinophilen-Spiegel im Blut bei Baseline**		
		Jahre Mittelwert (SD)	**≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Screening n (%)**	**≥150 Zellen/mcl bei Screening n (%)**	**n (%)**	**<300 Zellen/mcl n (%)**	**≥300 Zellen/mcl n (%)**
MEA115588 (MENSA) ITT-ZVT-OL							
Placebo	46	22,2 (16,46)	31 (67)	42 (91)	NB	NB	NB
Mepolizumab 100 mg s.c.	47	20,7 (10,79)	35 (74)	40 (85)[a]	NB	NB	NB
MEA115588 (MENSA) ITT-ZVT							
Placebo	176	20,2 (14,98)	115 (65)	155 (88)	175 (99)**	75 (43)*	100 (57)*
Mepolizumab 100 mg s.c.	184	21,0 (12,96)	139 (76)	147 (80)	182 (99)**	86 (47)*	96 (53)*
Humbert 2005 (INNOVATE) PIIT [1]							
Placebo	210	22,7 (14,72)	NB	NB	NB	NB	NB
Omalizumab	209	23,3 (15,23)	NB	NB	NB	NB	NB
Chanez 2010							
Placebo	11	31,8 (19,17)	NB	NB	NB	NB	NB
Omalizumab	20	31,2 (18,69)	NB	NB	NB	NB	NB
Hanania 2011 (EXTRA) [2]							
Placebo	421	24,7 (15,8)	NB	NB	NB	NB	NB
Omalizumab	427	22,8 (15,4)	NB	NB	NB	NB	NB

NB=Nicht berichtet; SD= Standard Deviation (Standardabweichung); *Prozentsätze basieren auf eigenen Berechnungen; **Eigene Berechnungen

[a] Für zwei Patienten liegen keine Werte für Eosinophilen-Spiegel ≥150 Zellen/mcl bei Screening im Blut vor.

[1] PITT=Primary Intent to Treat Population: Patienten die nach einer Protokolländerung randomisiert wurden (Details siehe Anhang 4-E)

[2] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt

Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabelle 30.002, 30.031, 30.033; [81]Humbert et al. 2005; [76]Chanez et al. 2010; [78]Hanania et al. 2011)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**		**OCS-Gebrauch zu Baseline**						
		n (%)	**<7,5 mg/Tag n (%)**	**≥7,5 – <15 mg/Tag n (%)**	**≥15 – <30 mg/Tag n (%)**	**≥30 mg/Tag n (%)**	**Fehlende Werte n (%)**	**n (%) / Mittelwert (SD)**	
MEA115588 (MENSA) ITT-ZVT-OL									
Placebo	46	7 (15)*	1 (14)	3 (43)	3 (43)	0	NB[a]	NB[a]	13,6 (6,27)
Mepolizumab 100 mg s.c.	47	10 (21)*	6 (60)	1 (10)	2 (20)	1 (10)	NB[a]	NB[a]	12,5 (14,71)
MEA115588 (MENSA) ITT-ZVT									
Placebo	176	43 (24)**	13 (30)*	16 (37)*	8 (19)*	5 (12)*	1 (2)**	42 (24)*	15,2 (15,08)
Mepolizumab 100 mg s.c.	184	50 (27)**	21 (42)	13 (26)	11 (22)	5 (10)	0**	50 (27)*	12,5 (11,08)
Humbert 2005 (INNOVATE) PIIT [1]									
Placebo	210	42 (20,0)	NB	NB	NB	NB	NB	42 (20,0)	NB
Omalizumab	209	49 (23,4)	NB	NB	NB	NB	NB	49 (23,4)	NB
Chanez 2010									
Placebo	11	4 (36,4)	NB	NB	NB	NB	NB	4 (36,4)	NB
Omalizumab	20	3 (15,0)	NB	NB	NB	NB	NB	3 (15,0)	NB
Hanania 2011 (EXTRA) [2]									
Placebo	421	71 (16,9)[b]	NB	NB	NB	NB	NB	71 (16,9)	13,4 (10,8)
Omalizumab	427	73 (17,1)[b]	NB	NB	NB	NB	NB	73 (17,1)	10,0 (7,1)

NB= Nicht berichtet; SD= Standard Deviation (Standardabweichung); *Prozentsätze basieren auf eigenen Berechnungen; **Eigene Berechnungen

[a] Für fünf Patienten liegen keine Werte für OCS-Gebrauch zu Baseline vor. Es ist unklar, ob diese Patienten Teil des Placebo- oder Teil des Mepolizumabarms waren.

[b]84 der insgesamt 144 Patienten mit OCS-Gebrauch zu Baseline hatten ≥4 Exazerbationen im letzten Jahr die mit OCS behandelt werden mussten, 60 Patienten erhielten OCS als Dauerbehandlung.

[1] PITT=Primary Intent to Treat Population: Patienten die nach einer Protokolländerung randomisiert wurden (Details siehe Anhang 4-E)

[2] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt

Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 30.002, 30.033, 31.029,; [81]Humbert et al. 2005; [76]Chanez et al. 2010; [78]Hanania et al. 2011)

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

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

Um eine möglichst große Homogenität zwischen den für den adjustierten indirekten Vergleich ausgewählten Studien zu erreichen, wurden, wie in Kapitel 4.3.2.1.1.1 und 4.3.2.1.1.2 dargestellt, zusätzliche Kriterien an Studiendesign und Studienpopulation der in den Suchen identifizierten Studien angelegt. Die final ausgewählten und oben beschriebenen vier RCTs der Evidenzstufe 1b, die alle Selektionskriterien erfüllen, sind somit bezüglich des Studiendesigns vergleichbar und bilden die best mögliche Basis für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Mepolizumab und Omalizumab.

Für die Mepolizumab Studie MEA115588 (MENSA) wurde speziell für den indirekten Vergleich die IgE-Teilpopulation (ITT-ZVT-OL) gebildet, die nur Patienten enthält, die sowohl die Kriterien für eine Behandlung mit Mepolizumab als auch für Omalizumab erfüllen. Für die drei ausgewählten Omalizumab-Studien lagen nur die publizierten Daten vor, deren Ergebnisse auf Patientenpopulationen basieren, die lediglich die Kriterien für eine Behandlung mit Omalizumab erfüllen und nicht die zusätzlichen Kriterien für eine Behandlung mit Mepolizumab. Basierend auf den Einschlusskriterien der Studien und den dargestellten demographischen Daten, kann auch nach Berücksichtigung der vorhandenen Unterschiede die Datenlage als ausreichend homogen angesehen werden.

Zusammenfassend wird mit dieser Selektion, unter Berücksichtigung der geforderten Homogenität, die bestmögliche verfügbare Evidenz für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen.

Für alle vier Studien wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.1.2.2 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 4-219: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Humbert 2005 (INNOVATE)	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Chanez 2010	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MEA115588 (MENSA)

Die Studie MEA115588 (MENSA) ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, double-dummy, placebokontrollierte parallele Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

Im Studienzentrum 099243 wurden einige Beurteilungen von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen. Es handelt sich hierbei jedoch nur um insgesamt 5 (<1%) Patienten. Eine zusätzlich durchgeführte Analyse für den primären Endpunkt, in der das Studienzentrum 099243 ausgeschlossen wurde, zeigte sehr ähnliche Ergebnisse.

Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

Humbert 2005 (INNOVATE)

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht explizit beschrieben; dies hat jedoch keinen ausschlaggebenden, verzerrenden Effekt auf die Ergebnisse auf Studienebene.

Chanez 2010

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben; dies

hat jedoch keinen ausschlaggebenden, verzerrenden Effekt auf die Ergebnisse auf Studienebene.

Hanania 2011 (EXTRA)

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben; dies hat jedoch keinen ausschlaggebenden, verzerrenden Effekt auf die Ergebnisse auf Studienebene.

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 4-220: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Asthma Exazerbation (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen	Asthma Exazerbation (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	ja
Humbert 2005 (INNOVATE)	ja	ja	ja
Chanez 2010	ja	nein	nein
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	ja	ja	nein
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt			

Studie	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	ja
Humbert 2005 (INNOVATE)	ja	ja	ja
Chanez 2010	ja	ja	ja
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	ja	ja	ja
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt			

4.3.2.1.3.1 Endpunkte - indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 Mortalität – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-221: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden; Mortalität

Anzahl Studien	Studie	Mepolizumab 100 mg s.c.	Placebo	Omalizumab
1	MEA115588 (MENSA)	•	•	
3	Humbert 2005 (INNOVATE)		•	•
	Chanez 2010		•	•
	Hanania 2011 (EXTRA) [1]		•	•
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

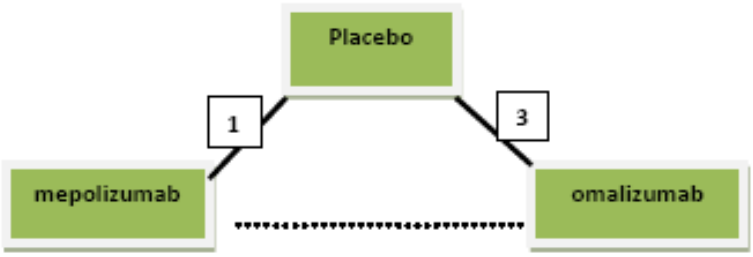


Abbildung 4-24: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Mortalität - Sensitivitätsanalyse

In der Studie MEA115588 (MENSA) traten in der für den indirekten Vergleich herangezogenen ITT-ZVT-OL-Population keine Todesfälle auf, daher konnte nur die

Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs zwischen Mepolizumab und Omalizumab, basierend auf der ITT-ZVT-Population der Studie MEA115588 (MENSA) in der ein Todesfall auftrat, durchgeführt werden.

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

Tabelle 4-222: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Der Endpunkt Mortalität wurde bei Teilnahme an der Open-Label Extension Studie MEA115661 von Baseline (Woche 0) bis V10 (Woche 32) und bei Nichtteilnahme an der Open-Label Extension Studie MEA115661 von Baseline (Woche 0) bis zur Follow-Up Visite (Woche 40) erhoben.
Humbert 2005 (INNOVATE)	Keine genaueren Angaben zur Operationalisierung von Mortalität. Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Die Sicherheitsanalyse umfasst die Safety Population (alle Patienten, die eine Behandlung erhalten haben) und den Behandlungszeitraum von 28 Wochen.
Chanez 2010	Keine genaueren Angaben zur Operationalisierung von Mortalität. Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Die Sicherheitsanalyse umfasst die ITT-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben und bei denen anschließend mindestens eine Safety Untersuchung durchgeführt wurde) und den Behandlungszeitraum von 16 Wochen.
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	Keine genaueren Angaben zur Operationalisierung von Mortalität. Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Die Sicherheitsanalyse umfasst die Safety Population (alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben) und den Behandlungszeitraum von 48 Wochen.
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt	

Der Endpunkt Mortalität wurde in den Publikationen zu den Studien Humbert 2005 und Chanez 2010 nicht explizit berichtet. Aufgetretene Todesfälle müssten jedoch, wie auch gemäß CONSORT-Statement gefordert, in einer Primärpublikation auf jeden Fall berichtet worden sein. Basierend darauf wird davon ausgegangen, dass keine Todesfälle aufgetreten sind.

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 4-223: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Humbert 2005 (INNOVATE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Chanez 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in den Studien MEA115588 (MENSA), Humbert 2005 (INNOVATE), Chanez 2010 und Hanania 2011(EXTRA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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 4-224: Ergebnisse für Mortalität aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie Population	**Ergebnisse für Mortalität**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	Population	**ITT-ZVT-OL**	
	N	47	46
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Todesfälle, n (%)	0	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	NB	

Studie Population	**Ergebnisse für Mortalität**		
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Population	**ITT-ZVT**	
	N	184	176
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Todesfälle, n (%)	0	1
	Odds Ratio [1]	0,13	
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 6,52)	
	p-Wert	0,307	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,6	
	95% Konfidenzintervall	(-1,7; 0,5)	
	p-Wert	0,316	
	Relatives Risiko	0,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 7,82)	
	p-Wert	0,497	
		Placebo	**Omalizumab**
Humbert 2005 (INNOVATE)	Population	**Safety Population**	
	N	237	245
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 28	
	Todesfälle, n (%)	0	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,0	
	95% Konfidenzintervall [2]	(-0,8; 0,8)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
		Placebo	**Omalizumab**
Chanez 2010	Population	**ITT**	

Studie Population	**Ergebnisse für Mortalität**		
	N	11	20
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 16	
	Todesfälle, n (%)	0	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,0	
	95% Konfidenzintervall [2]	(-12,2; 12,2)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
		Placebo	**Omalizumab**
Hanania 2011 (EXTRA) [a]	Population	**Safety Population**	
	N	420	428
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 48	
	Todesfälle, n (%)	1	0
	Odds Ratio [1]	0,13	
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 6,69)	
	p-Wert	0,313	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0,2	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0,7; 0,2)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko	0,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 8,03)	
	p-Wert	0,497	
Statistische Methode	[1] Peto-Odds-Ratio Methode zur Korrektur von Nullzellen [2] Kontinuitätskorrektur (Korrekturwert =0,5) für die Schätzung des Standardfehlers und des Konfidenzintervalls		

NBB=Nicht berechenbar, NB=Nicht berichtet
[a] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt
Quellen: ([139]GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabelle 1.1, 1.2, 1.3; [140]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) Tabelle 1)

MEA115588 (MENSA)

In der ITT-ZVT-OL-Population der Studie MEA115588 (MENSA) ist kein tödliches unerwünschtes Ereignis (UE) aufgetreten. In der ITT-ZVT-Population ist im Kontroll-Arm ein tödliches UE unter Placebo aufgetreten.

Humbert 2005 (INNOVATE)

In der Studie Humbert 2005 (INNOVATE) ist kein tödliches UE aufgetreten.

Chanez 2010

In der Studie Chanez 2010 ist kein tödliches UE aufgetreten.

Hanania 2011 (EXTRA)

In der Studie Hanania 2011 (EXTRA) ist im Kontroll-Arm ein tödliches UE unter Placebo aufgetreten.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs

In der ITT-ZVT-OL-Population der Studie MEA115588 traten keine Todesfälle auf, daher konnte ein indirekter Vergleich zwischen Mepolizumab und Omalizumab nicht durchgeführt werden.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs– Sensitivitätsanalyse

Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) identifiziert. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig. Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurde eine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-225: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Mortalität – Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu Mepolizumab vs. Placebo [a]			**Studien zu Omalizumab vs. Placebo [b]**		
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**	**Relatives Risiko**	**Odds Ratio**	**Absolute Risiko-reduktion (%) [1]**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,33 (0,01; 7,82)	0,13 (0,0; 6,52)	-0,6 (-1,7, 0,5)	0,33 (0,01; 8,03)	0,13 (0,0; 6,69)	-0,1 (-0,6; 0,3)
p-Wert	0,491	0,307	0,316	0,497	0,313	0,552
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0
I^2 (%)	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,873
Statistische Methode	Alle Meta-Analysen basieren auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. [1] Die Studienergebnisse wurden mittels Mantel-Haenszel-TACC gepoolt					

NBB=Nicht berechenbar

[a] Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) herangezogen.

[b] Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo bezüglich OR und RR wurde nur die Studie Hanania 2011 (EXTRA) herangezogen. Die Studien Humbert 2005 (INNOVATE) und Chanez 2010 wurden zusätzlich nur für die Analyse der ARR einbezogen, da in beiden Studien kein Ereignis beobachtet wurde.

Quellen: ([139]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.4

Tabelle 4-226: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Mortalität – Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse für den indirekten Vergleich Mepolizumab vs. Omalizumab nach der Bucher Methode			
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risikoreduktion (%)**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,99 (0,01; 88,90)	0,97 (0,0; 249,17)	-0,4 (-1,6, 0,8)
p-Wert	0,997	0,993	0,498

Quellen: ([139]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.4

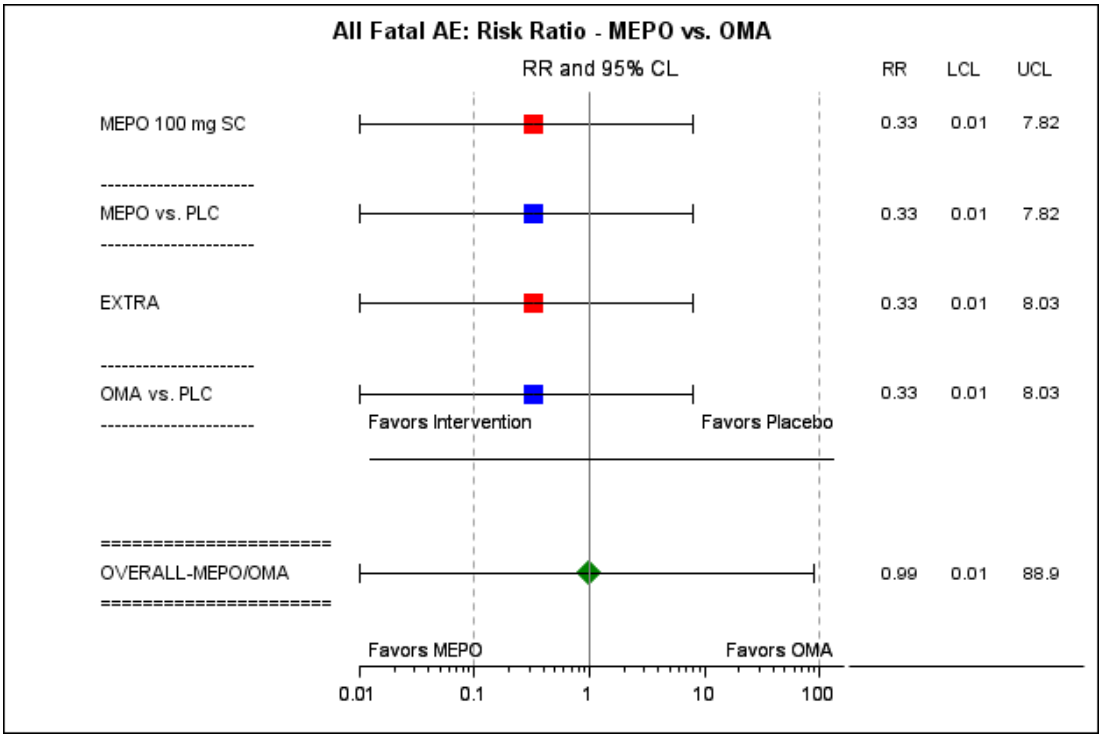


Abbildung 4-25: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Mortalität – Relatives Risiko – Sensitivitätsanalyse

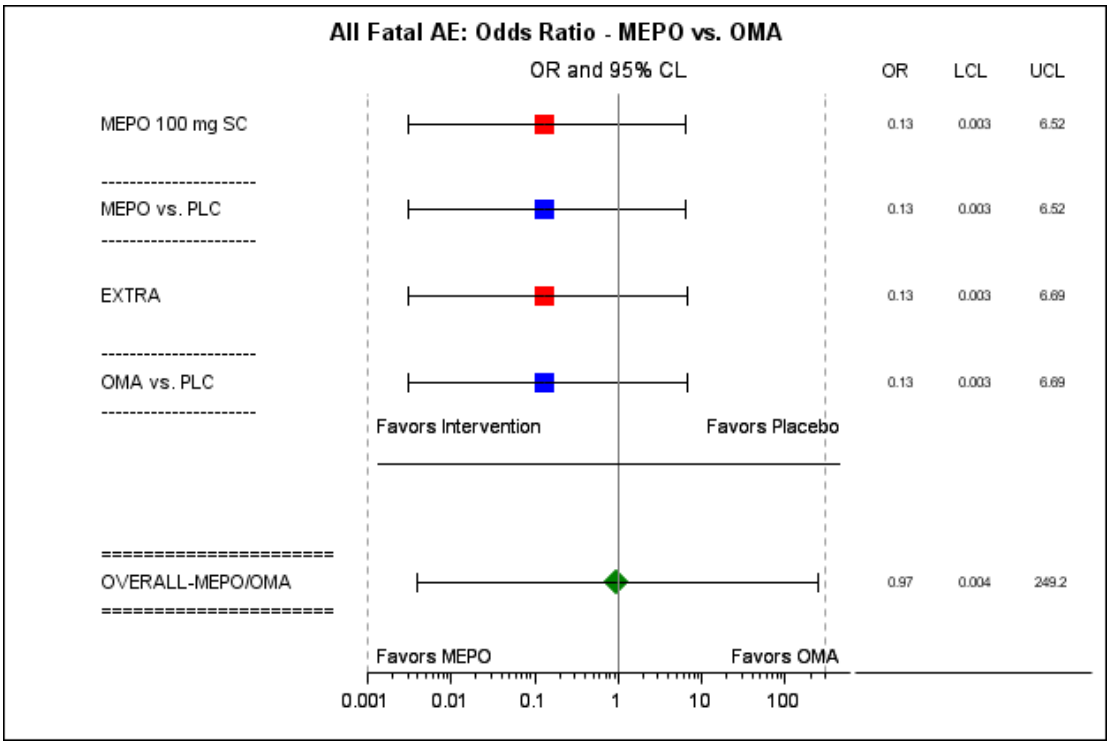


Abbildung 4-26: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Mortalität – Odds Ratio - Sensitivitätsanalyse

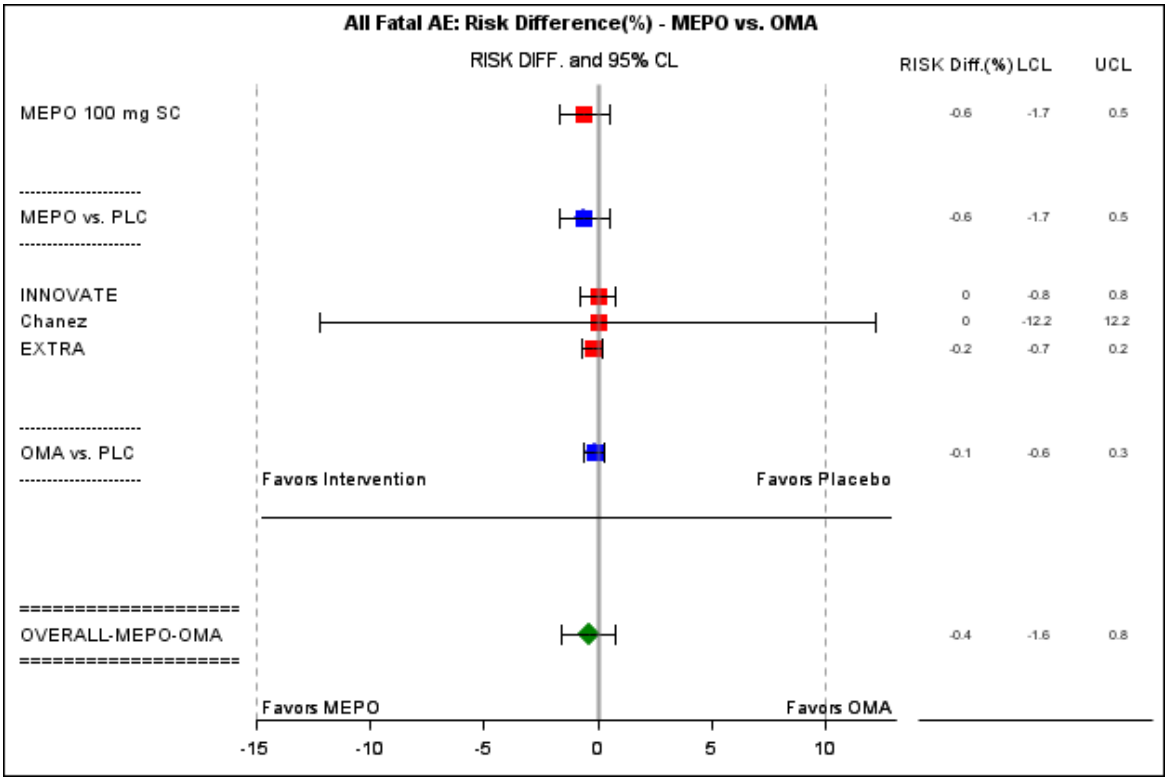


Abbildung 4-27: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Mortalität – Absolute Risikoreduktion – Sensitivitätsanalyse

Meta-Analyse und indirekter Vergleich – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse für Omalizumab vs. Placebo, die nur für die absolute Risikoreduktion durchgeführt werden konnte, zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p \geq 0{,}05$). Heterogenität zwischen den Studien konnte nicht festgestellt werden ($I^2=0\%$).

Der indirekte Vergleich zwischen Mepolizumab und Omalizumab zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p \geq 0{,}05$).

Die in diesen indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien sind, mit den unter 4.3.2.1.2.1 genannten Limitationen, unter klinischen und auch unter methodischen Gesichtspunkten vergleichbar. Es ist nicht davon auszugehen, dass eine bedeutende Heterogenität zwischen den Studien vorliegt, die zu systematischen Verzerrungen im indirekten Vergleich führt. Auch endpunktspezifisch gab es keine Hinweise auf bedeutende Unterschiede zwischen den Studien, wie z. B. bei der Operationalisierung.

Die Konsistenz zwischen Ergebnissen aus direkten und indirekten Vergleichen konnte nicht überprüft werden, da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Mepolizumab und Omalizumab vorliegen.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ausgegangen. Die Interventionen

in den eingeschlossenen Studien entsprechen der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.2.1.3.1.2 Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-227: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden; Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

Anzahl Studien	Studie	Mepolizumab 100 mg s.c.	Placebo	Omalizumab
1	MEA115588 (MENSA)	•	•	
2	Humbert 2005 (INNOVATE)		•	•
	Hanania 2011 (EXTRA) [1]		•	•
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

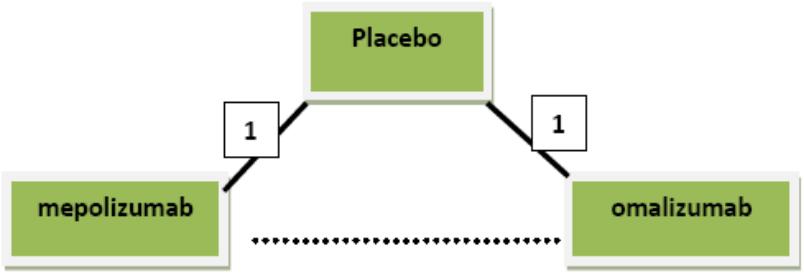


Abbildung 4-28: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

Für den indirekten Vergleich von Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen zwischen Mepolizumab und Omalizumab wurden die Studien MEA115588 und die Studie Humbert 2005 (INNOVATE) herangezogen. Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wurde zusätzlich für den indirekten Vergleich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

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

Tabelle 4-228: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (i.v. oder orale) von mindestens 3 Tagen ist hier für alle Studienteilnehmer erforderlich. Bei Studienteilnehmern die dauerhaft mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, ist eine Behandlung mit mindestens der doppelten Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis für mindesten 3 Tage Voraussetzung. Klinisch signifikante Exazerbationen wurden durch den Prüfarzt im eCRF dokumentiert und mit Hilfe des eDiary verifiziert, um zu bestätigen, dass eine Exazerbation mit folgenden Parametern assoziiert war: • Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts • Erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation • Vermehrtes nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen für die Notfallmedikation benötigt wird Falls eine klinisch signifikante Exazerbation nicht mit mindestens einem der aufgeführten Parameter in Verbindung gebracht werden konnte, wurde diese nicht als eine im Studienprotokoll definierten Exazerbation bezeichnet, sondern als vom Prüfarzt definierte Exazerbation. In der Analyse wurden alle klinisch signifikanten Exazerbationen, die zwischen Baseline (Woche 0) und V10 (Woche 32) auftraten, berücksichtigt. Falls zwei Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) wurde als dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen.
Humbert 2005 (INNOVATE)	Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden erforderte. Klinisch signifikante Exazerbation wurden während des 28-wöchigen Behandlungszeitraums erhoben und als Rate über den 28-wöchigen Behandlungszeitraum dargestellt. Die Analyse umfasst die PITT-Population (Primary Intent to Treat Population): Patienten die nach einer Protokolländerung randomisiert wurden; Details siehe Anhang 4-E). Die Auswertung erfolgte mittels Poisson Regression unter Berücksichtigung von Kovariablen.
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	Asthma Exazerbationen wurden definiert als Verschlechterung der Asthma Symptome, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden über einen Zeitraum von mehr als 3 Tagen notwendig machte. Für Patienten mit Langzeit-OCS-Behandlung wurde eine Exazerbation als Erhöhung der durchschnittlichen täglichen Dosis an oralem Prednison von ≥20µg (oder einer vergleichbaren Dosis eines anderen systemischen Kortikosteroid) definiert. Asthma Exazerbationen wurden während des 48-wöchigen Behandlungszeitraums erhoben und als Rate über den 48-wöchigen Behandlungszeitraum dargestellt. Die Analyse umfasst die ITT-Population (Patienten, die mindestens eine ihrer Randomisierung entsprechende Studienmedikation erhalten haben) Die Auswertung erfolgte mittels Poisson Regression unter Berücksichtigung von Kovariablen.
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt	

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 4-229: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Humbert 2005 (INNOVATE)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	niedrig
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen in den Studien MEA115588 (MENSA), Humbert 2005 (INNOVATE) und Hanania 2011(EXTRA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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

Tabelle 4-230: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	Population	**ITT-ZVT-OL**	
	N	47	46
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Rate Ratio	0,396	
	95% Konfidenzintervall	(0,244, 0,645)	
	p-Wert	<0,001	
		ITT-ZVT	
	N	184	176

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen**		
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Rate Ratio	0,478	
	95% Konfidenzintervall	(0,352; 0,649)	
	p-Wert	<0,0001	
		Placebo	**Omalizumab**
Humbert 2005 (INNOVATE)	Population	**PITT***	
	N	210	209
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 28	
	Rate Ratio	0,738	
	95% Konfidenzintervall	(0,552; 0,998)	
	p-Wert	0,044	
		Placebo	**Omalizumab**
Hanania 2011 (EXTRA) [a]	Population	**ITT**	
	N	421	427
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 48	
	Rate Ratio	0,750	
	95% Konfidenzintervall	(0,610; 0,920)	
	p-Wert	0,006	
NB=Nicht berichtet * PITT=Primary Intent to Treat Population: Patienten die nach einer Protokolländerung randomisiert wurden (Details siehe Anhang 4-E) [a] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt			
Quellen: ([141]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.1, 1.2,; [142]GlaxoSmithKline (GSK) 2015), Tabelle 1.1, 1.2)			

MEA115588 (MENSA)

In beiden Populationen ITT-ZVT-OL und ITT-ZVT liegt jeweils eine niedrigere Jahresrate der Asthma Exazerbationen (Klinisch signifikante Exazerbationen) für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor. Beide Populationen zeigen einen statistisch signifikanten (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo zugunsten von Mepolizumab.

Humbert 2005 (INNOVATE)

In der Studie Humbert 2005 (INNOVATE) liegt eine niedrigere Rate der Asthma Exazerbationen (Klinisch signifikante Exazerbationen) für Omalizumab im Vergleich zu Placebo vor. Die PITT-Population zeigt einen statistisch signifikanten (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen Omalizumab und Placebo zugunsten von Omalizumab.

Hanania 2011 (EXTRA)

In der Studie Hanania 2011 (EXTRA) liegt eine niedrigere Rate der Asthma Exazerbationen (Klinisch signifikante Exazerbationen) für Omalizumab im Vergleich zu Placebo vor. Die ITT-Population zeigt einen statistisch signifikanten (p<0,05) Behandlungsunterschied zwischen Omalizumab und Placebo zugunsten von Omalizumab.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs

Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) identifiziert. Für den indirekten Vergleich wurde die ITT-ZVT-OL-Population dieser Studie herangezogen. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig. Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurde nur die Studie Humbert 2005 (INNOVATE) identifiziert. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig.

Tabelle 4-231: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

Ergebnisse für den indirekten Vergleich Mepolizumab vs. Omalizumab nach der Bucher Methode	
	Rate Ratio
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,537 (0,304; 0,948)
p-Wert	0,032
	Statistische Methode: Indirekter Vergleich nach Bucher
Quelle:([141]GlaxoSmithKline (GSK) 2015), Tabelle 1.4	

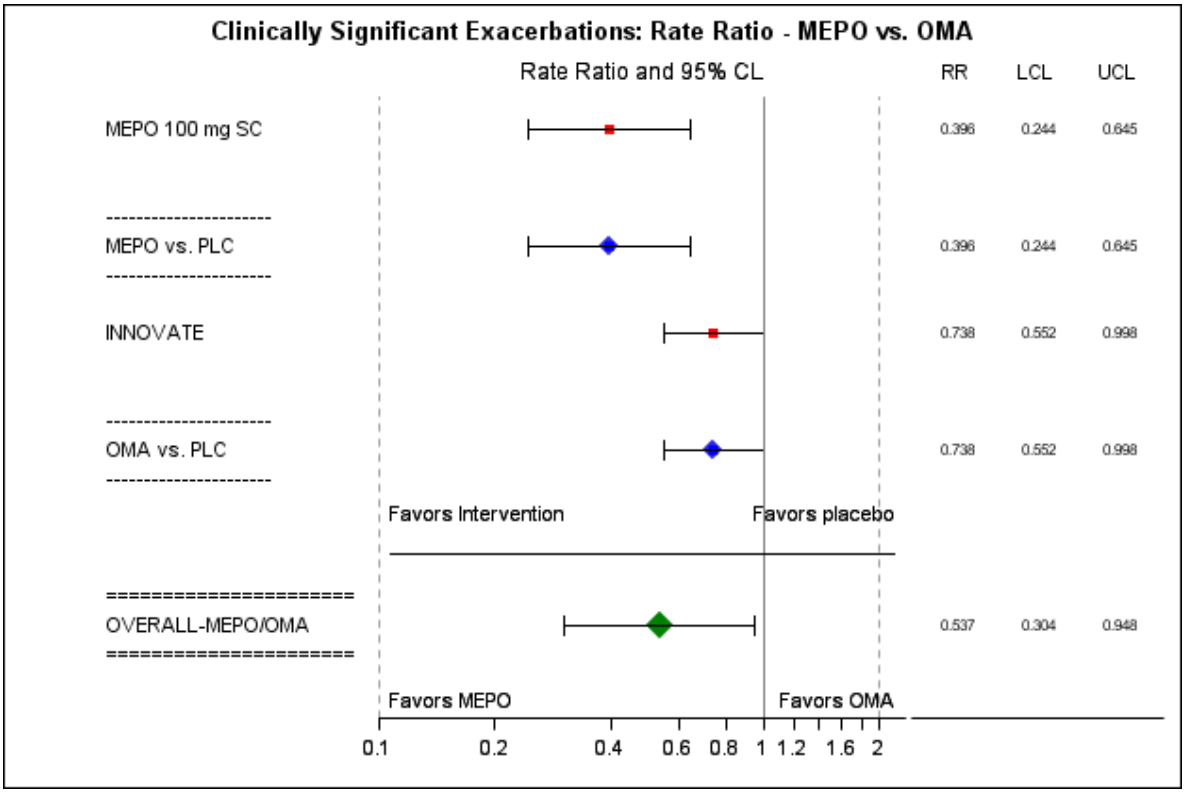


Abbildung 4-29: Forest-Plot des indirekten Vergleichs für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen - Rate Ratio

Indirekter Vergleich

Es liegt eine niedrigere Rate der Asthma Exazerbationen (Klinisch signifikante Exazerbationen) für Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab vor. Der indirekte Vergleich zwischen Mepolizumab und Omalizumab zeigt einen statistisch signifikanten ($p<0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Omalizumab zugunsten von Mepolizumab.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs – Sensitivitätsanalyse

Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) identifiziert. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig. Für die Sensitivitätsanalyse wurde die ITT-ZVT-Population dieser Studie herangezogen. Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurde eine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-232: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen - Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich		
	Studie zu Mepolizumab vs. Placebo [a]	**Studien zu Omalizumab vs. Placebo [b]**
	Rate Ratio	**Rate Ratio**
Rate Ratio (95% Konfidenzintervall)	0,478 (0,352; 0,649)	0,746 (0,630; 0,883)
p-Wert	<0,0001	0,0007
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	0
I^2 (%)	NBB	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	0,931
Statistische Methode	Alle Meta-Analysen basieren auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model.	
NBB=Nicht berechenbar [a] Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) herangezogen [b] Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurden die Studien Humbert 2005 (INNOVATE) und Hanania 2011(EXTRA) herangezogen Quellen: ([142]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 1.3		

Tabelle 4-233: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen - Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse für den indirekten Vergleich Mepolizumab vs. Omalizumab nach der Bucher Methode	
	Rate Ratio
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,641 (0,425; 0,909)
p-Wert	0,013
Statistische Methode	Indirekter Vergleich nach Bucher.
Quellen:([142]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 1.4	

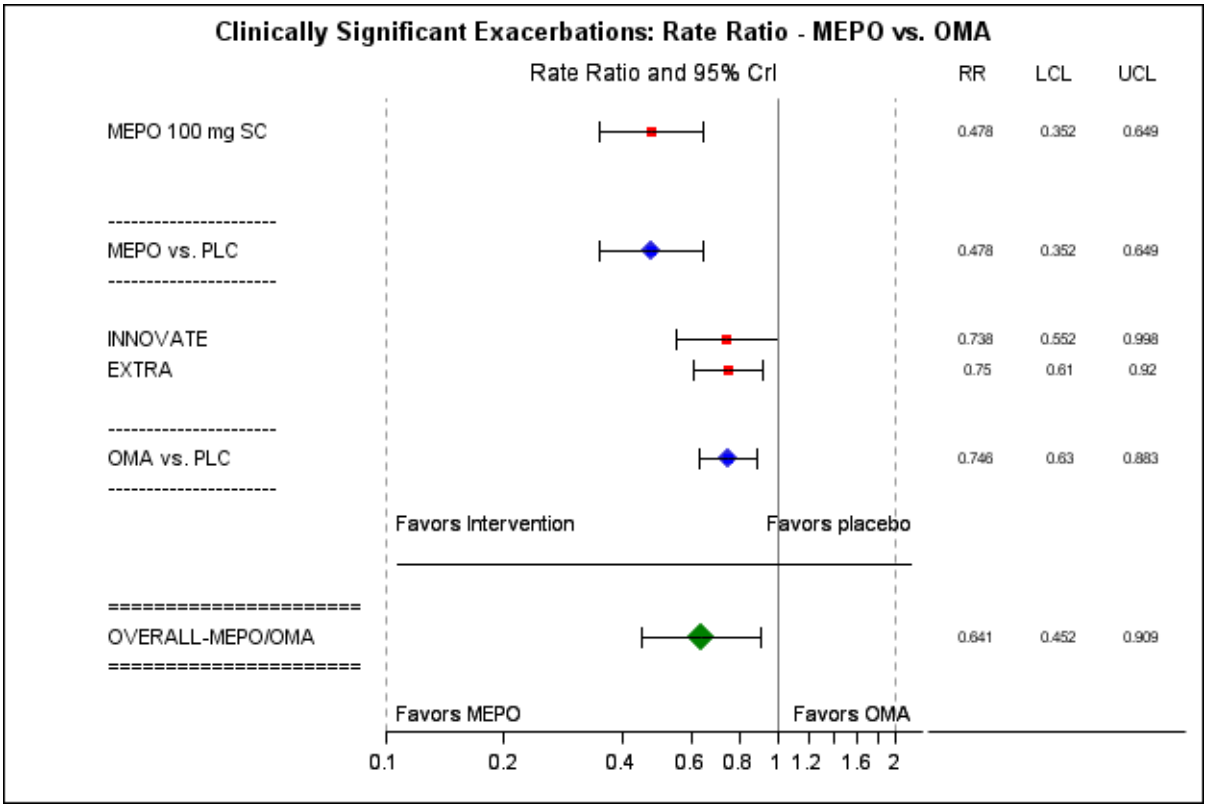


Abbildung 4-30: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – Rate Ratio - Sensitivitätsanalyse

Meta-Analyse und indirekter Vergleich – Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse für Omalizumab vs. Placebo zeigt einen statistisch signifikanten (p<0,05) Behandlungsunterschied zugunsten von Omalizumab

Es liegt eine niedrigere Rate der Asthma Exazerbationen (Klinisch signifikante Exazerbationen) für Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab vor. Der indirekte Vergleich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zwischen Mepolizumab und Omalizumab zeigt einen statistisch signifikanten (p<0,05) Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

4.3.2.1.3.1.3 Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-234: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Mepolizumab 100 mg s.c.	Placebo	Omalizumab
1	MEA115588 (MENSA)	•	•	
1	Humbert 2005 (INNOVATE)		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

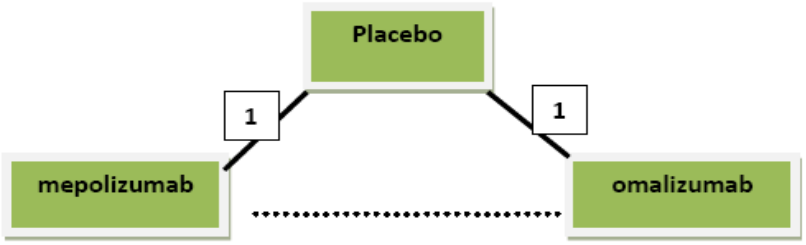


Abbildung 4-31: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern - Sensitivitätsanalyse

In der Studie MEA115588 (MENSA) traten in der ITT-ZVT-OL im Mepolizumab Verum-Arm bei keinem und im Kontroll-Arm nur bei 3 (7%) Patienten mindestens eine Asthma Exazerbation die eine Hospitalisierung erfordern auf ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.098). Auf Grund dieser niedrigen Anzahl von Ereignissen war die Berechnung der Raten und des Rate Ratios für den Vergleich der Studienarme mit dem gewählten Negativ-Binomial Model nicht möglich. Es konnte daher nur die Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs zwischen Mepolizumab und Omalizumab, basierend auf der ITT-ZVT-Population der Studie MEA115588 (MENSA) mit höheren Ereigniszahlen, durchgeführt werden. Für Omalizumab lagen für diesen Endpunkt nur Ergebnisse der Studie Humbert 2005 (INNOVATE) vor.

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

Tabelle 4-235: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (i.v. oder orale) von mindestens 3 Tagen ist hier für alle Studienteilnehmer erforderlich. Bei Studienteilnehmern die dauerhaft mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, ist eine Behandlung mit mindestens der doppelten Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis für mindesten 3 Tage Voraussetzung. Klinisch signifikante Exazerbationen wurden durch den Prüfarzt im eCRF dokumentiert und mit Hilfe des eDiary verifiziert, um zu bestätigen, dass eine Exazerbation mit folgenden Parametern assoziiert war: • Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts • Erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation • Vermehrtes nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen für die Notfallmedikation benötigt wird Falls eine klinisch signifikante Exazerbation nicht mit mindestens einem der aufgeführten Parameter in Verbindung gebracht werden konnte, wurde diese nicht als eine im Studienprotokoll definierten Exazerbation bezeichnet, sondern als vom Prüfarzt definierte Exazerbation. In der Analyse wurden alle klinisch signifikanten Exazerbationen, die zwischen Baseline (Woche 0) und V10 (Woche 32) auftraten, berücksichtigt. Falls zwei Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern wurde als Jahresrate dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen.
Humbert 2005 (INNOVATE)	Klinisch signifikante Exazerbation die eine Hospitalisierung erfordern wurden während des 28-wöchigen Behandlungszeitraums erhoben. Es wurde die Häufigkeit und die Rate über den 28-wöchigen Behandlungszeitraum dargestellt. Die Analyse umfasst die PITT-Population (Primary Intent to Treat Population: Patienten die nach einer Protokolländerung randomisiert wurden; Details siehe Anhang 4-E).

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 4-236: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Humbert 2005 (INNOVATE)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern in den Studien MEA115588 (MENSA) und Humbert 2005 (INNOVATE) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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 4-237: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	Population	**ITT-ZVT-OL**	
	N	47	46
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis, n(%)	3 (7)	0
	Anzahl Ereignisse, n(%)	4	0
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Rate Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Population	**ITT-ZVT**	
	N	184	176
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	

Studie	Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern		
	Rate Ratio	0,356	
	95% Konfidenzintervall	(0,103; 1,232)	
	p-Wert	0,103	
		Placebo	**Omalizumab**
Humbert 2005 (INNOVATE)	Population	**PITT***	
	N	210	209
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 28	
	Rate Ratio	0,540	
	95% Konfidenzintervall	(0,250; 1,166)	
	p-Wert	0,117	

NBB=Nicht berechenbar
* PITT=Primary Intent to Treat Population: Patienten die nach einer Protokolländerung randomisiert wurden (Details siehe Anhang 4-E)
Quellen: ([143]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 2.1, 2.2, 2.3
([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.098

MEA115588 (MENSA)

In der ITT-ZVT-Population liegt eine niedrigere Jahresrate der Asthma Exazerbationen die eine Hospitalisierung erfordern für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor. Die ITT-ZVT-Population zeigt keinen statistisch signifikanten (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

Humbert 2005 (INNOVATE)

In der Studie Humbert 2005 (INNOVATE) liegt eine niedrigere Rate der Asthma Exazerbationen die eine Hospitalisierung erfordern für Omalizumab im Vergleich zu Placebo vor. Die PITT-Population zeigt keinen statistisch signifikanten (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Omalizumab und Placebo.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs

In der Studie MEA115588 traten in der ITT-ZVT-OL-Population nur sehr wenige Asthma Exazerbationen die eine Hospitalisierung erfordern auf, daher konnte das Rate Ratio nicht berechnet werden und der indirekte Vergleich zwischen Mepolizumab und Omalizumab war nicht durchführbar.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs – Sensitivitätsanalyse

Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) identifiziert. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig. Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurde nur die Studie Humbert 2005 (INNOVATE) identifiziert. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig.

Tabelle 4-238: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab, Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern – Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse für den indirekten Vergleich Mepolizumab vs. Omalizumab nach der Bucher Methode	
	Rate Ratio
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,659 (0,153; 2,839)
p-Wert	0,576
Statistische Methode	Indirekter Vergleich nach Bucher
Quellen:([143]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 2.4	

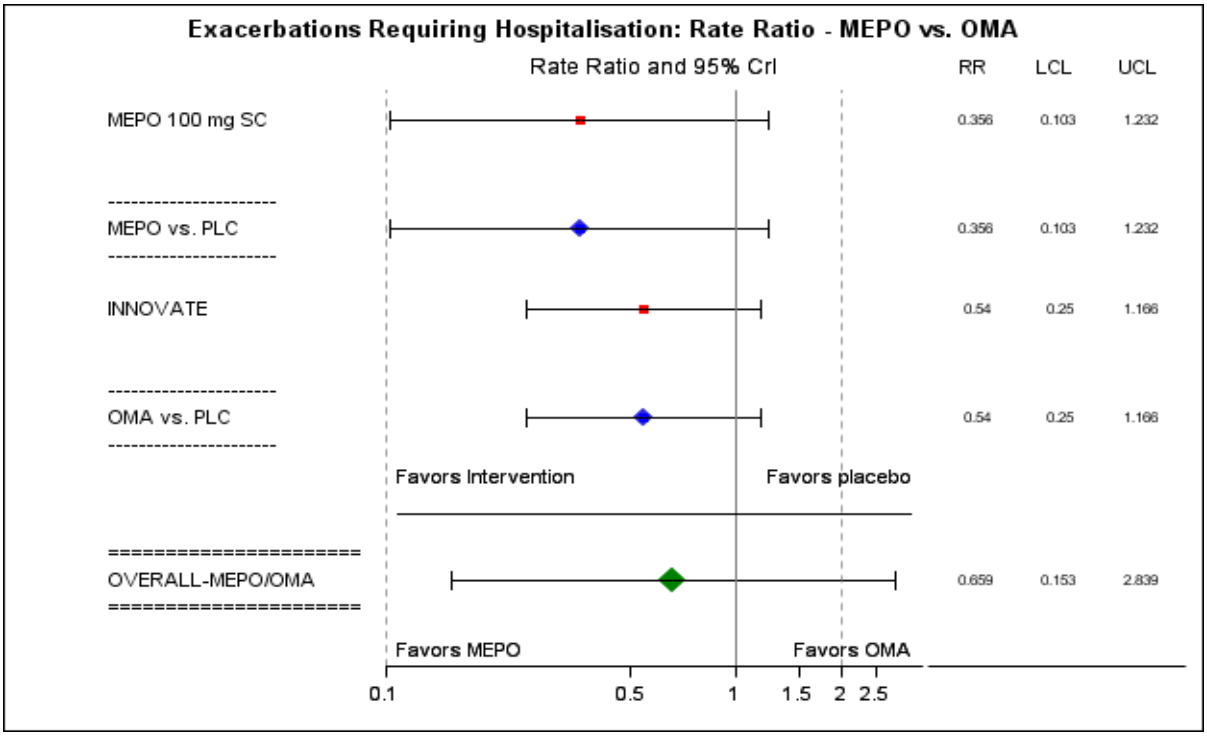


Abbildung 4-32: Forest-Plot des indirekten Vergleichs für Asthma Exazerbationen (Rate) die eine Hospitalisierung erfordern - Rate Ratio – Sensitivitätsanalyse

Indirekter Vergleich – Sensitivitätsanalyse

Es liegt eine niedrigere Rate der Asthma Exazerbationen die eine Hospitalisierung erfordern für Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab vor. Der indirekte Vergleich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zwischen Mepolizumab und Omalizumab zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0{,}05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Omalizumab.

4.3.2.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-239: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Mepolizumab 100 mg s.c.	Placebo	Omalizumab
1	MEA115588 (MENSA)	•	•	
3	Humbert 2005 (INNOVATE)		•	•
	Chanez 2010		•	•
	Hanania 2011 (EXTRA) [1]		•	•
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

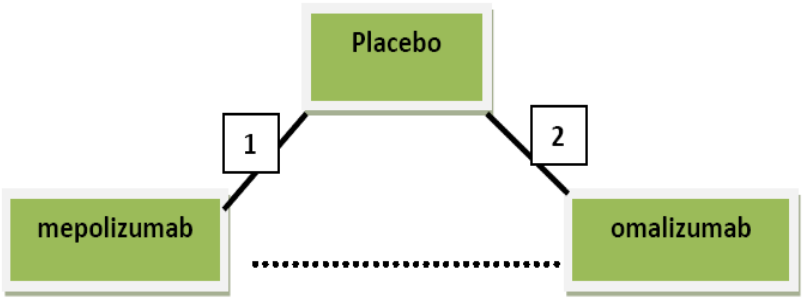


Abbildung 4-33: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Unerwünschte Ereignisse

Für den indirekten Vergleich von Unerwünschte Ereignisse zwischen Mepolizumab und Omalizumab wurden die Studien MEA115588, die Studie Humbert 2005 (INNOVATE) und die Studie Chanez 2010 herangezogen. Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wurde zusätzlich für den indirekten Vergleich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

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

Tabelle 4-240: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen. Fehlende Wirksamkeit wurde für zugelassene Produkte als unerwünschtes Ereignis eingestuft, nicht jedoch für experimentelle Therapien. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 32-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).
Humbert 2005 (INNOVATE)	Unerwünschte Ereignisse wurden während der Behandlungsphase und während der 16 wöchigen Follow-Up Phase erhoben. Dargestellt werden die Ergebnisse für den 28-wöchigen Behandlungszeitraum im Rahmen der Sicherheitsanalyse. Die Sicherheitsanalyse umfasst die Safety Population (alle Patienten, die eine Behandlung erhalten haben).
Chanez 2010	Unerwünschte Ereignisse, unabhängig von der Studienmedikation, wurden während des Behandlungszeitraums von 16 Wochen erhoben. Unerwünschte Ereignisse wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Die Sicherheitsanalyse umfasst die ITT-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben und bei denen anschließend mindestens eine Safety Untersuchung durchgeführt wurde) und den Behandlungszeitraum von 16 Wochen.
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	Unerwünschte Ereignisse wurden während des 48-wöchigen Behandlungszeitraums erhoben und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Die Sicherheitsanalyse umfasst die Safety Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben) und den Behandlungszeitraum von 48 Wochen.
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt	

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 4-241: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschten Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Humbert 2005 (INNOVATE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Chanez 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschten Ereignisse erfordern in den Studien MEA115588 (MENSA), Humbert 2005 (INNOVATE), Chanez 2010 und Hanania 2011 (EXTRA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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 4-242: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	Population	**ITT-ZVT-OL**	
	N	47	46
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	35	40
	Odds Ratio	0,44	
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 1,29)	
	p-Wert	0,134	

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse		
	Absolute Risikoreduktion (%)	-12,5	
	95% Konfidenzintervall	(-28,3; 3,3)	
	p-Wert	0,122	
	Relatives Risiko	0,86	
	95% Konfidenzintervall	(0,70; 1,05)	
	p-Wert	0,131	
	Population	**ITT-ZVT**	
	N	184	176
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	144	148
	Odds Ratio	0,68	
	95% Konfidenzintervall	(0,40; 1,16)	
	p-Wert	0,159	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-5,8	
	95% Konfidenzintervall	(-13,9; 2,2)	
	p-Wert	0,156	
	Relatives Risiko	0,93	
	95% Konfidenzintervall	(0,84; 1,03)	
	p-Wert	0,158	
		Placebo	**Omalizumab**
Humbert 2005 (INNOVATE)	Population	**Safety Population**	
	N	237	245
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 28	
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	179	177
	Odds Ratio	0,84	
	95% Konfidenzintervall	(0,56; 1,27)	
	p-Wert	NB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-3,3	
	95% Konfidenzintervall	(-11,1; 4,6)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko	0,96	

Studie	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse**		
	95% Konfidenzintervall	(0,86; 1,06)	
	p-Wert	NB	
		Placebo	**Omalizumab**
Chanez 2010	Population	**ITT**	
	N	11	20
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 16	
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	7	11
	Odds Ratio	0,70	
	95% Konfidenzintervall	(0,15; 3,17)	
	p-Wert	NB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-8,6	
	95% Konfidenzintervall	(-44,5; 27,2)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko	0,86	
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 1,57)	
	p-Wert	NB	
		Placebo	**Omalizumab**
Hanania 2011 (EXTRA) [a]	Population	**Safety Population**	
	N	420	428
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 48	
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	334	344
	Odds Ratio	1,05	
	95% Konfidenzintervall	(0,75; 1,48)	
	p-Wert	NB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0,9	
	95% Konfidenzintervall	(-4,5; 6,2)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko	1,01	
	95% Konfidenzintervall	(0,94; 1,08)	
	p-Wert	NB	
Statistische Methode	Deskriptive Berechnungen		

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse
NB=Nicht berichtet [a] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt Quellen: ([144]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.1, 1.2, 1.3; [145]GlaxoSmithKline (GSK), Gl 2015), Tabelle 1.1, 1.2, 1.3)	

MEA115588 (MENSA)

In beiden Populationen ITT-ZVT-OL und ITT-ZVT liegt jeweils ein numerisch geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor. Beide Populationen zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p \geq 0{,}05$) zwischen Mepolizumab und Placebo.

Humbert 2005 (INNOVATE)

In der Studie Humbert 2005 (INNOVATE) liegt ein numerisch geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem UE während der Verabreichung der Studienmedikation für Omalizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Chanez 2010

In der Studie Chanez 2010 liegt ein numerisch geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem UE während der Verabreichung der Studienmedikation für Omalizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Hanania 2011 (EXTRA)

In der Studie Hanania 2011 (EXTRA) liegt ein numerisch höherer Anteil an Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation für Omalizumab im Vergleich zu Placebo vor. Das entsprechende 95%-Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied deutet nicht auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs

Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) identifiziert. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig. Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurde eine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-243: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu Mepolizumab vs. Placebo [a]			**Studien zu Omalizumab vs. Placebo [b]**		
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**	**Relatives Risiko [1]**	**Odds Ratio [1]**	**Absolute Risiko-reduktion (%) [1]**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,86 (0,70, 1,05)	0,44 (0,15; 1,29)	-12,5 (-28,3; 3,3)	0,95 (0,86; 1,06)	0,83 (0,56; 1,23)	-3,6 (-11,2; 4,1)
p-Wert	0,131	0,134	0,122	0,360	0,361	0,360
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
I^2 (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,742	0,813	0,775
Statistische Methode	Alle Meta-Analysen basieren auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. [1] Die Studienergebnisse wurden mittels Mantel-Haenszel Methode gepoolt.					

NBB=Nicht berechenbar
[a] Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) herangezogen
[b] Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurden die Studien Humbert 2005 (INNOVATE) und Chanez 2010 herangezogen
Quellen: ([144]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.2, 1.3

Tabelle 4-244: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse für den indirekten Vergleich Mepolizumab vs. Omalizumab nach der Bucher Methode			
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risikoreduktion (%)**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,90 (0,72; 1,13)	0,53 (0,17; 1,66)	-8,9 (-26,5; 8,7)
p-Wert	0,360	0,272	0,320
Statistische Methode	Indirekter Vergleich nach Bucher		
Quellen: ([144]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.4			

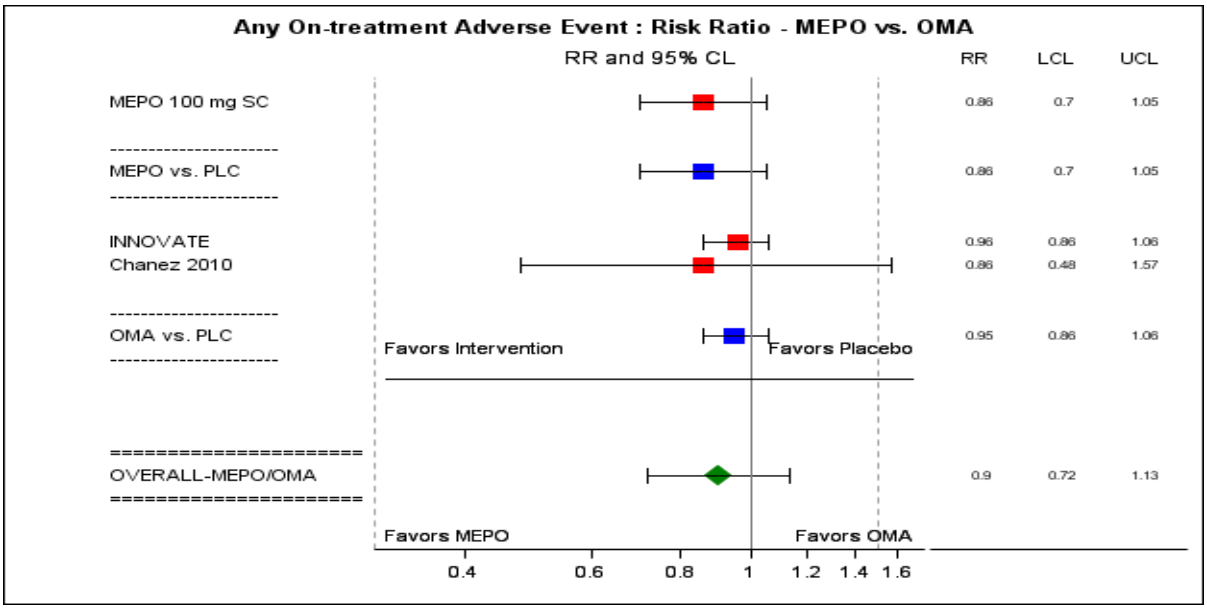


Abbildung 4-34: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse – Relatives Risiko

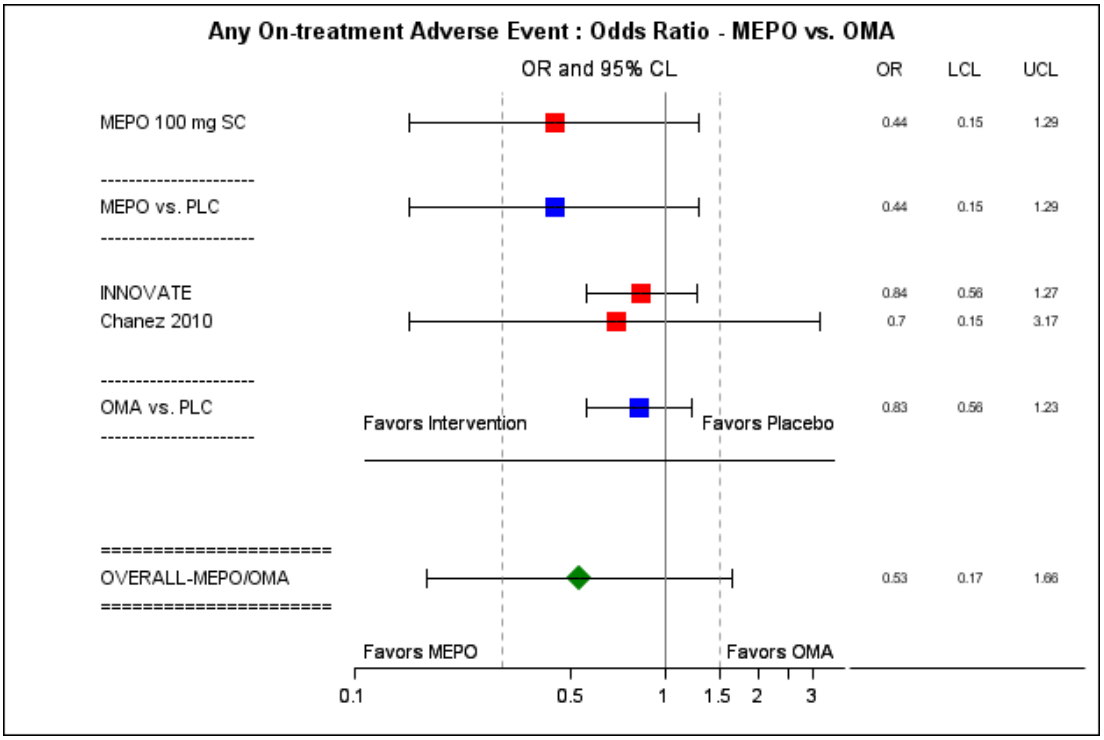


Abbildung 4-35: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse – Odds Ratio

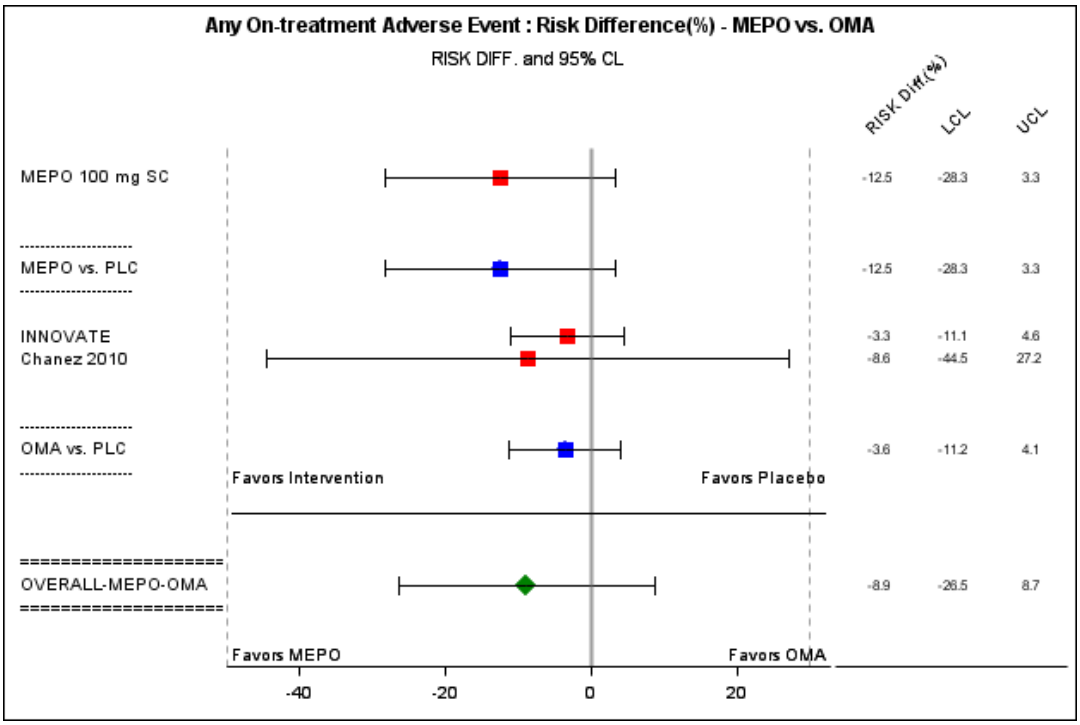


Abbildung 4-36: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse– Absolute Risikoreduktion

Meta-Analyse und indirekter Vergleich

Die Meta-Analyse für Omalizumab vs. Placebo zeigt einen geringeren Anteil an Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation für Omalizumab im Vergleich zu Placebo. Der Behandlungsunterschied zwischen Omalizumab und Placebo ist statistisch nicht signifikant (p≥0,05).

Es liegt ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation für Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab vor. Der indirekte Vergleich zwischen Mepolizumab und Omalizumab zeigt keinen statistisch signifikanten (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Omalizumab.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs – Sensitivitätsanalyse

Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) identifiziert. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig. Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurde eine Meta-Analyse durchgeführt:

Tabelle 4-245: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Unerwünschte Ereignisse - Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu Mepolizumab vs. Placebo[a]			**Studien zu Omalizumab vs. Placebo [b]**		
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**	**Relatives Risiko [1]**	**Odds Ratio [1]**	**Absolute Risiko-reduktion (%)[1]**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,93 (0,84; 1,03)	0,68 (0,40; 1,16)	-5,8 (-13,9; 2,2)	0,99 (0,93; 1,05)	0,95 (0,74; 1,23)	-0,8 (-5,2, 3,6)
p-Wert	0,158	0,159	0,156	0,719	0,719	0,719
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
I^2 (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,617	0,652	0,628
	Alle Meta-Analysen basieren auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. [1] Die Studienergebnisse wurden mittels Mantel-Haenszel Methode gepoolt.					

NBB=Nicht berechenbar

[a] Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) herangezogen

[b] Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurden die Studien Humbert 2005 (INNOVATE), Chanez 2010 und Hanania 2011 (EXTRA) herangezogen

Quellen: ([145]GlaxoSmithKline (GSK), Gl 2015, Tabelle 1.2, 1.3

Tabelle 4-246: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Unerwünschte Ereignisse - Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse für den indirekten Vergleich Mepolizumab vs. Omalizumab nach der Bucher Methode			
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risikoreduktion (%)**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,94 (0,84; 1,06)	0,71 (0,39; 1,29)	-5,0 (-14,2; 4,2)
p-Wert	0,296	0,265	0,284
Statistische Methode	Indirekter Vergleich nach Bucher		
Quellen: ([145]GlaxoSmithKline (GSK), Gl 2015, Tabelle 1.2, 1.3, 1.4			

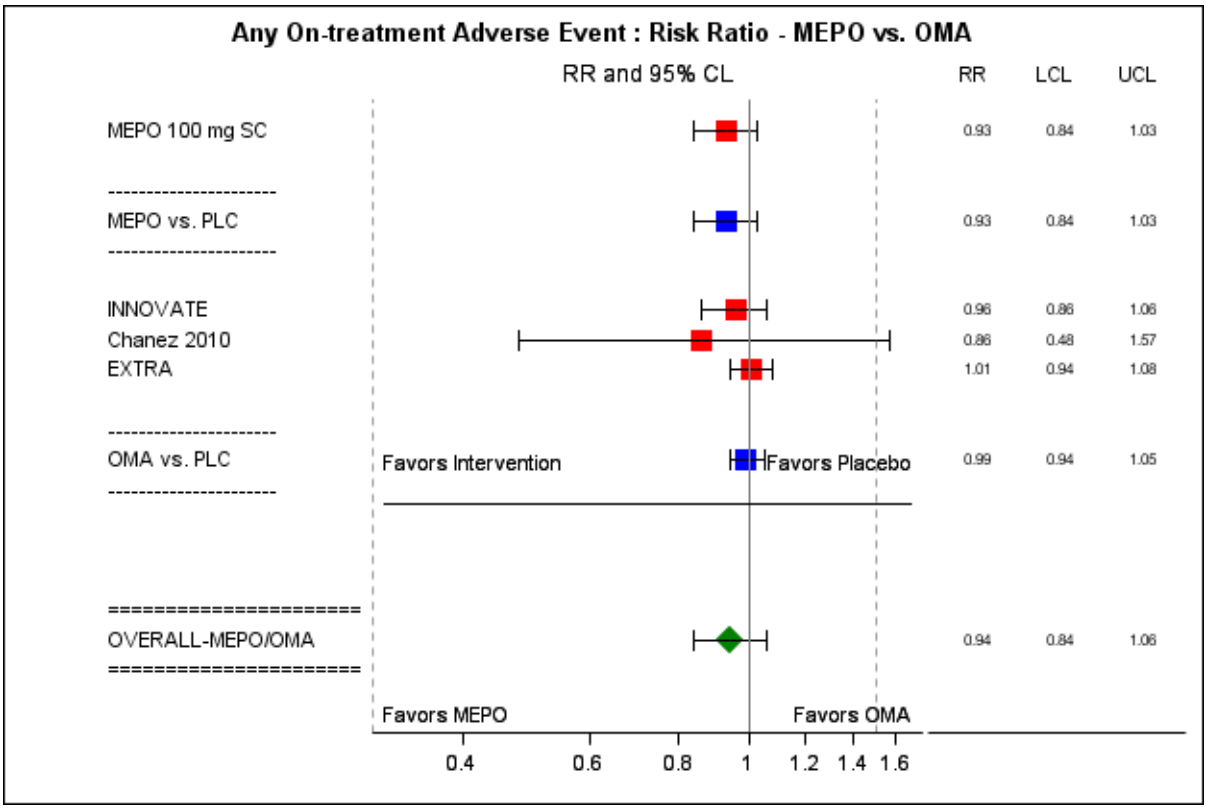


Abbildung 4-37: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse – Relatives Risiko - Sensitivitätsanalyse

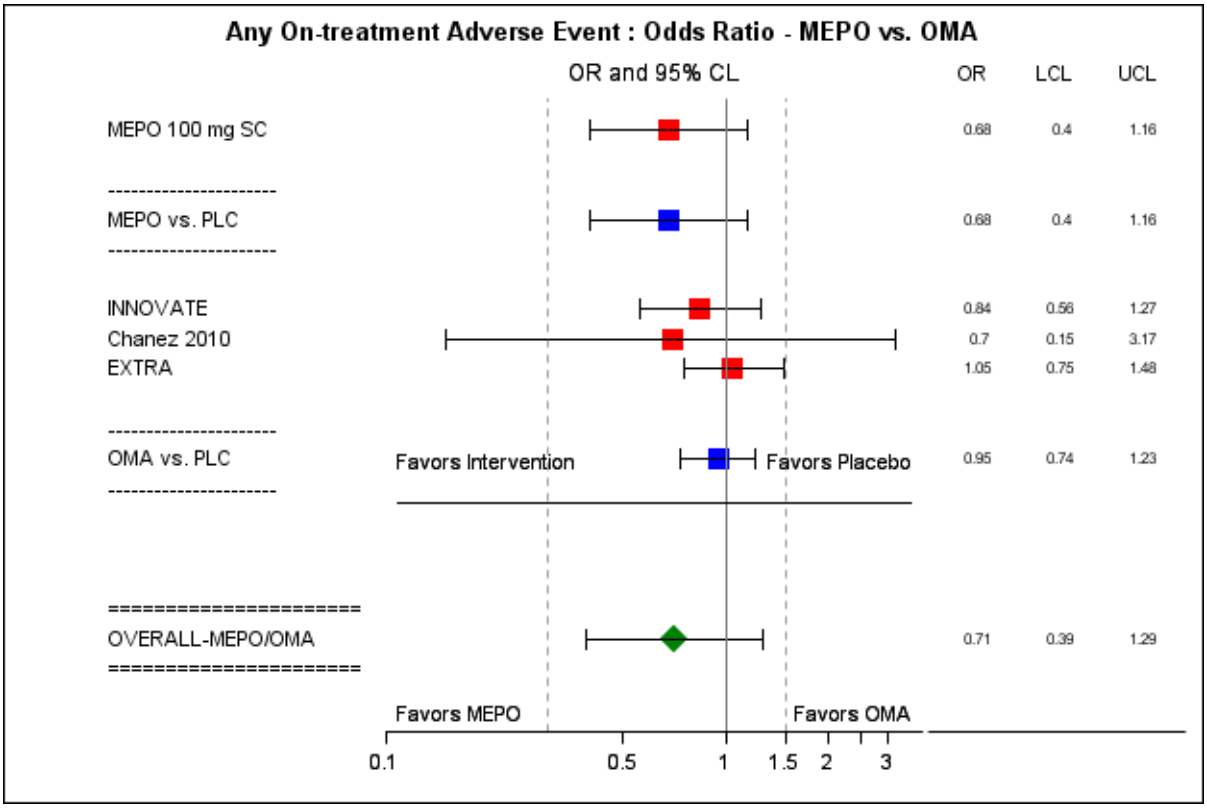


Abbildung 4-38: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse - Odds Ratio - Sensitivitätsanalyse

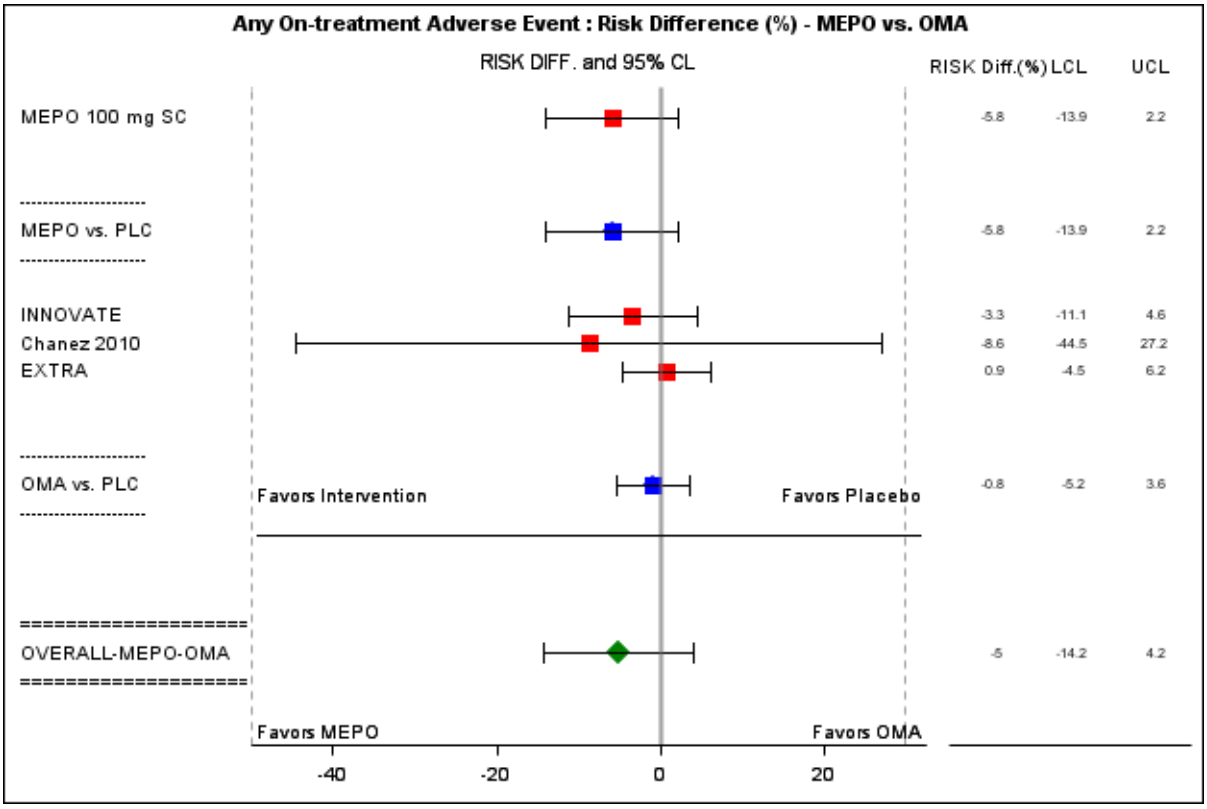


Abbildung 4-39: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Unerwünschte Ereignisse - Absolute Risikoreduktion – Sensitivitätsanalyse

Meta-Analyse und indirekter Vergleich - Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse für Omalizumab vs. Placebo zeigt einen geringeren Anteil an Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation für Omalizumab im Vergleich zu Placebo. Der Behandlungsunterschied zwischen Omalizumab und Placebo ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}05$).

Es liegt ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation für Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab vor. Der indirekte Vergleich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zwischen Mepolizumab und Omalizumab zeigt keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0{,}05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Omalizumab.

4.3.2.1.3.1.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-247: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Mepolizumab 100 mg s.c.	Placebo	Omalizumab
1	MEA115588 (MENSA)	•	•	
3	Humbert 2005 (INNOVATE)		•	•
	Chanez 2010		•	•
	Hanania 2011 (EXTRA) [1]		•	•
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

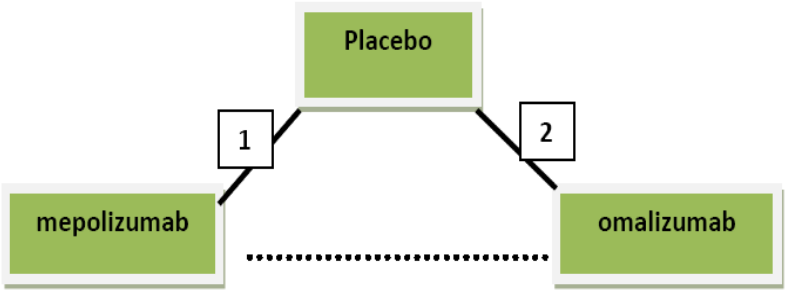


Abbildung 4-40: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den indirekten Vergleich von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zwischen Mepolizumab und Omalizumab wurden die Studien MEA115588, die Studie Humbert 2005 (INNOVATE) und die Studie Chanez 2010 herangezogen. Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wurde zusätzlich für den indirekten Vergleich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

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

Tabelle 4-248: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich des Schweregrads. Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden Ereignisse dokumentiert, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten, eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder Anomalität führten und mögliche Medikamenten-induzierte Leberschädigungen mit Hyperbilirubinämie. Weitere Ereignisse, die dazu führen, dass eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig wurde um ein Ereignis in der obigen aufgeführten Definition zu verhindern, wurden auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gezählt. Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 32-wöchigen Behandlungszeitraum (on treatment).
Humbert 2005 (INNOVATE)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden während der Behandlungsphase und der 16 wöchigen Follow-Up Phase erhoben. Dargestellt werden die Ergebnisse für den 28-wöchigen Behandlungszeitraum im Rahmen der Sicherheitsanalyse. Die Sicherheitsanalyse umfasst die Safety Population (alle Patienten, die eine Behandlung erhalten haben).
Chanez 2010	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unabhängig von der Studienmedikation, wurden während des Behandlungszeitraums von 16 Wochen erhoben und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Die Sicherheitsanalyse umfasst die ITT-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben und bei denen anschließend mindestens eine Safety Untersuchung durchgeführt wurde) und den Behandlungszeitraum von 16 Wochen.
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	Schwerwiegende unerwünschte wurden mit ihrem Auftreten erhoben und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Die Sicherheitsanalyse umfasst die Safety Population (alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben) und den Behandlungszeitraum von 48 Wochen.
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt	

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 4-249: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Humbert 2005 (INNOVATE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Chanez 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfordern in den Studien MEA115588 (MENSA), Humbert 2005 (INNOVATE), Chanez 2010 und Hanania 2011 (EXTRA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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 4-250: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	Population	**ITT-ZVT-OL**	
	N	47	46
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3	9
	Odds Ratio	0,28	
	95% Konfidenzintervall	(0,07; 1,11)	
	p-Wert	0,070	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-13,2	
	95% Konfidenzintervall	(-26,6; 0,2)	
	p-Wert	0,054	
	Relatives Risiko	0,33	
	95% Konfidenzintervall	(0,09; 1,13)	
	p-Wert	0,077	
	Population	**ITT-ZVT**	
	N	184	176
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	15	24
	Odds Ratio	0,56	
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,11)	
	p-Wert	0,098	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-5,5	
	95% Konfidenzintervall	(-11,9; 1,0)	
	p-Wert	0,095	
	Relatives Risiko	0,60	

Studie	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**		
	95% Konfidenzintervall	(0,32; 1,10)	
	p-Wert	0,099	
		Placebo	**Omalizumab**
Humbert 2005 (INNOVATE)	Population	**Safety Population**	
	N	237	245
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 28	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	37	29
	Odds Ratio [1]	0,73	
	95% Konfidenzintervall	(0,43; 1,22)	
	p-Wert	NB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-3,8	
	95% Konfidenzintervall	(-9,9; 2,4)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko [1]	0,76	
	95% Konfidenzintervall	(0,48; 1,19)	
	p-Wert		
		Placebo	**Omalizumab**
Chanez 2010	Population	**ITT**	
	N	11	20
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 16	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1	0
	Odds Ratio [1]	0,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 5,08)	
	p-Wert	NB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-9,1	
	95% Konfidenzintervall	(-26,1; 7,9)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko [1]	0,26	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 4,64)	
	p-Wert	NB	
		Placebo	**Omalizumab**

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Hanania 2011 (EXTRA) [a]	Population	**Safety Population**	
	N	420	428
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 48	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	44	40
	Odds Ratio	0,88	
	95% Konfidenzintervall	(0,56; 1,38)	
	p-Wert	NB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,1	
	95% Konfidenzintervall	(-5,2; 2,9)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko	0,89	
	95% Konfidenzintervall	(0,59; 1,34)	
	p-Wert	NB	
Statistische Methode	[1] Mantel-Haenszel und TACC		

NB=Nicht berichtet
[a] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt
Quellen: ([146]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.1, 1.2, 1.3; [147]GlaxoSmithKline (GSK) 2015), Tabelle 1.1, 1.2, 1.3)

MEA115588 (MENSA)

In beiden Populationen ITT-ZVT-OL und ITT-ZVT liegt jeweils ein numerisch geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE während der Verabreichung der Studienmedikation für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor. Beide Populationen zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

Humbert 2005 (INNOVATE)

In der Studie Humbert 2005 (INNOVATE) liegt ein numerisch geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE während der Verabreichung der Studienmedikation für Omalizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Chanez 2010

In der Studie Chanez 2010 liegt ein numerisch geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE während der Verabreichung der Studienmedikation für Omalizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Hanania 2011 (EXTRA)

In der Studie Hanania 2011 (EXTRA) liegt ein numerisch höherer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE während der Verabreichung der Studienmedikation für Omalizumab im Vergleich zu Placebo vor. Das entsprechende 95%-Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied deutet nicht auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs

Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) identifiziert. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig. Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurde eine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-251: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu Mepolizumab vs. Placebo [a]			**Studien zu Omalizumab vs. Placebo [b]**		
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**	**Relatives Risiko [1]**	**Odds Ratio [1]**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,33 (0,09; 1,13)	0,28 (0,07; 1,11)	-13,2 (-26,6; 0,2)	0,74 (0,47; 1,15)	0,70 (0,42; 1,17)	-4,1 (-10,0; 1,8)
p-Wert	0,077	0,070	0,054	0,177	0,178	0,175
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
I^2 (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,474	0,483	0,557

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu Mepolizumab vs. Placebo [a]			**Studien zu Omalizumab vs. Placebo [b]**		
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**	**Relatives Risiko [1]**	**Odds Ratio [1]**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**
Statistische Methode	Alle Meta-Analysen basieren auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. [1] Mantel-Haenszel und TACC					
NBB=Nicht berechenbar [a] Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) herangezogen [b] Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurden die Studien Humbert 2005 (INNOVATE) und Chanez 2010 herangezogen Quellen: ([146]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.2, 1.3						

Tabelle 4-252: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse für den indirekten Vergleich Mepolizumab vs. Omalizumab nach der Bucher Methode			
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risikoreduktion (%)**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,44 (0,12; 1,66)	0,40 (0,09; 1,74)	-9,1 (-23,8; 5,5)
p-Wert	0,227	0,221	0,223
Statistische Methode	Indirekter Vergleich nach Bucher		
Quellen: ([146]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.4			

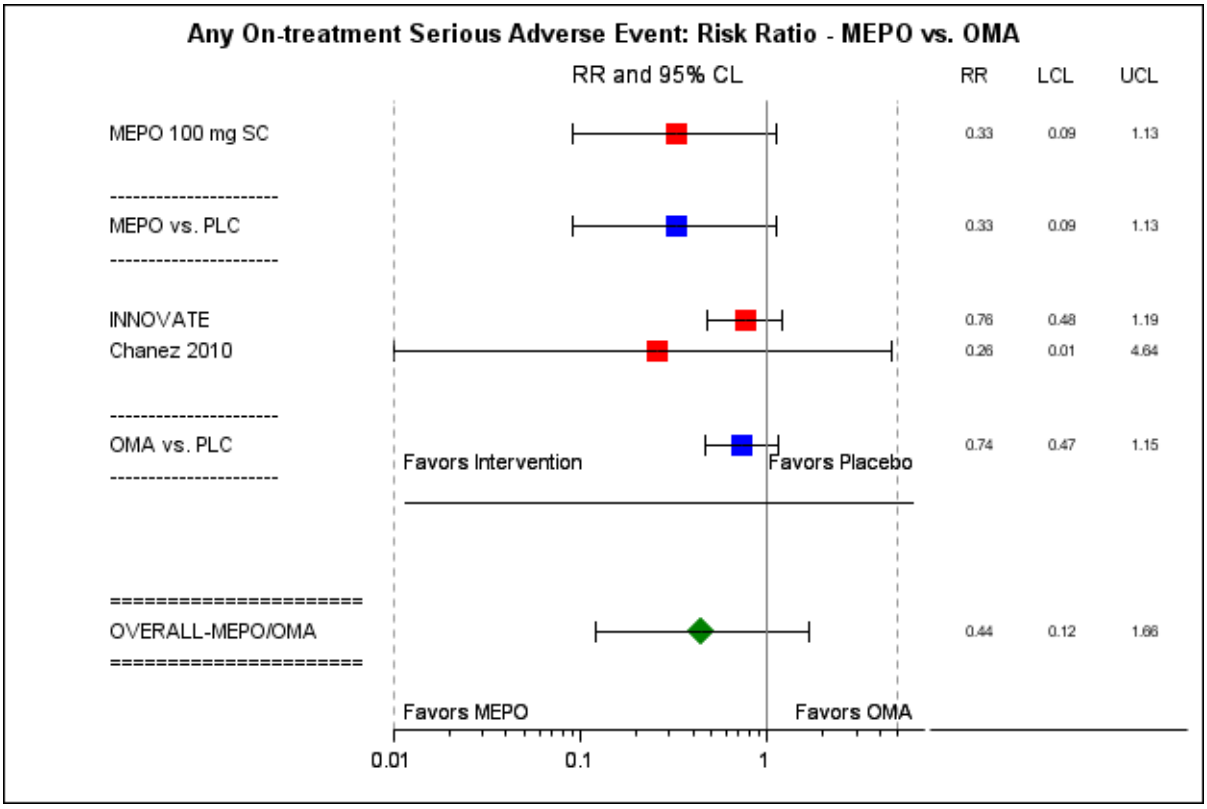


Abbildung 4-41: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse– Relatives Risiko

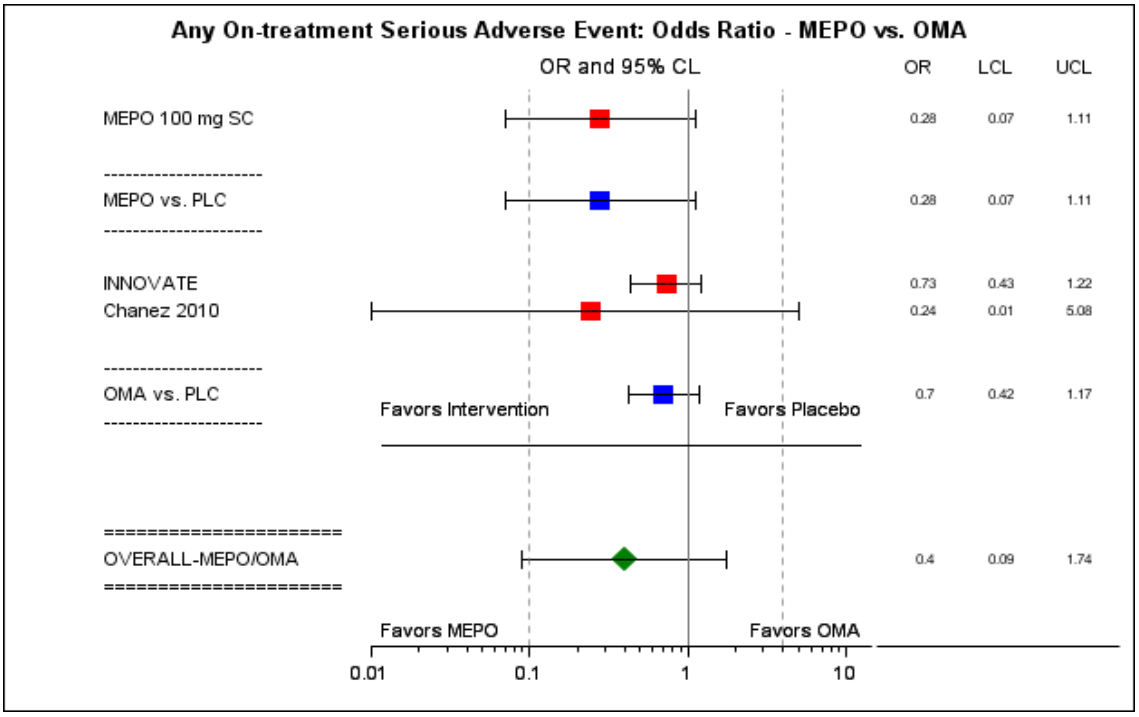


Abbildung 4-42: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Odds Ratio

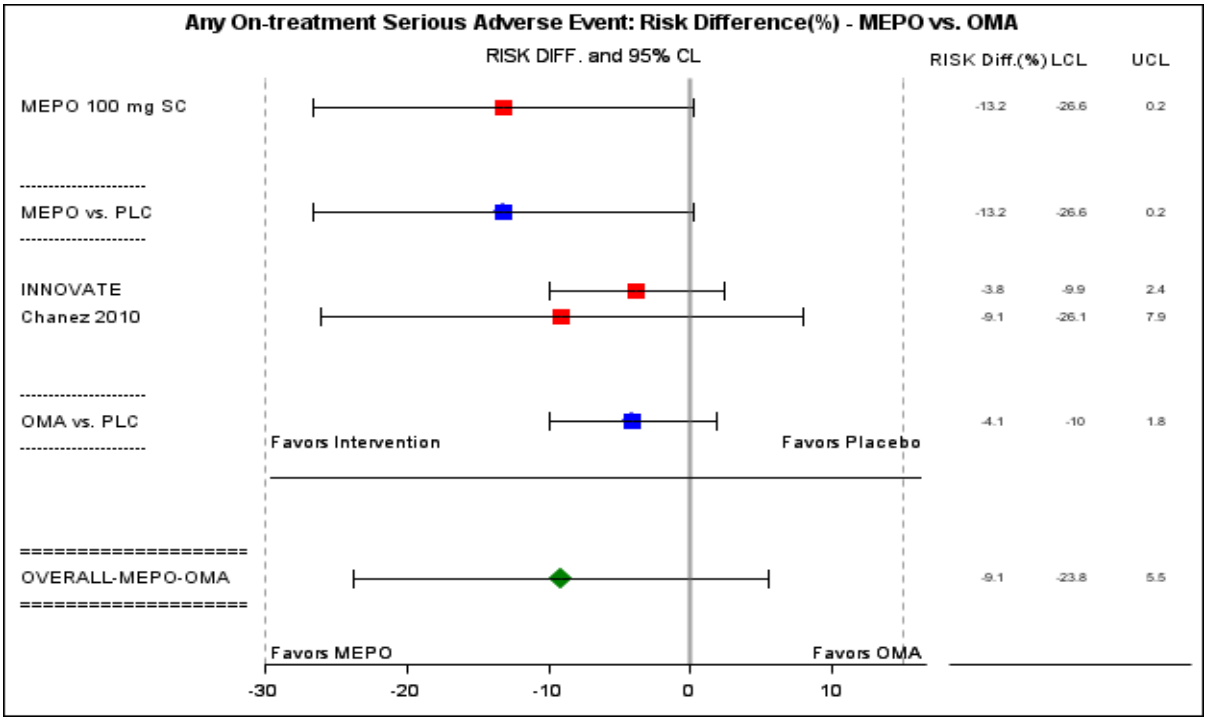


Abbildung 4-43: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Absolute Risikoreduktion

Meta-Analyse und indirekter Vergleich

Die Meta-Analyse für Omalizumab vs. Placebo zeigt einen geringeren Anteil an Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation für Omalizumab im Vergleich zu Placebo. Der Behandlungsunterschied zwischen Omalizumab und Placebo ist statistisch nicht signifikant (p≥0,05).

Es liegt ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation für Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab vor. Der indirekte Vergleich zwischen Mepolizumab und Omalizumab zeigt keinen statistisch signifikanten (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Omalizumab.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs – Sensitivitätsanalyse

Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) identifiziert. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig. Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurde eine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-253: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu Mepolizumab vs. Placebo [a]			**Studien zu Omalizumab vs. Placebo [b]**		
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**	**Relatives Risiko [1]**	**Odds Ratio [1]**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,60 (0,32, 1,10)	0,56 (0,28; 1,11)	-5,5 (-11,9; 1,0)	0,82 (0,61; 1,11)	0,80 (0,57; 1,12)	-2,2 (-5,6; 1,1)
p-Wert	0,099	0,098	0,095	0,191	0,192	0,190
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
I^2 (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,642	0,635	0,561
	Alle Meta-Analysen basieren auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. [1] Mantel-Haenszel und TACC					

NBB=Nicht berechenbar

[a] Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) herangezogen.

[b] Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurden die Studien Hanania 2011 (EXTRA), Humbert 2005 (INNOVATE) und Chanez 2010 herangezogen.

Quellen: ([145]GlaxoSmithKline (GSK), Gl 2015, Tabelle 1.3

Tabelle 4-254: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse für den indirekten Vergleich Mepolizumab vs. Omalizumab nach der Bucher Methode			
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risikoreduktion (%)**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,73 (0,37; 1,44)	0,70 (0,33; 1,51)	-3,2 (-10,5; 4,0)
p-Wert	0,365	0,367	0,380
Statistische Methode	Indirekter Vergleich nach Bucher		
Quellen: ([145]GlaxoSmithKline (GSK), Gl 2015)			

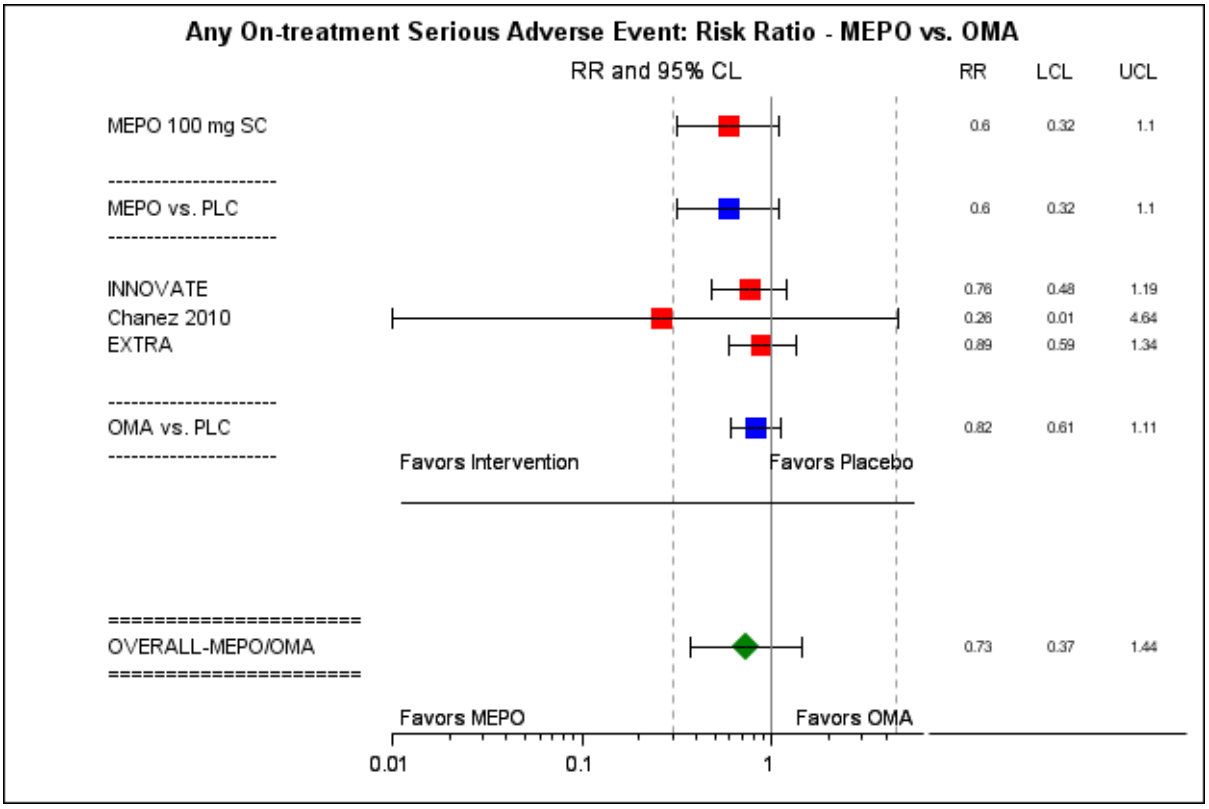


Abbildung 4-44: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Relatives Risiko - Sensitivitätsanalyse

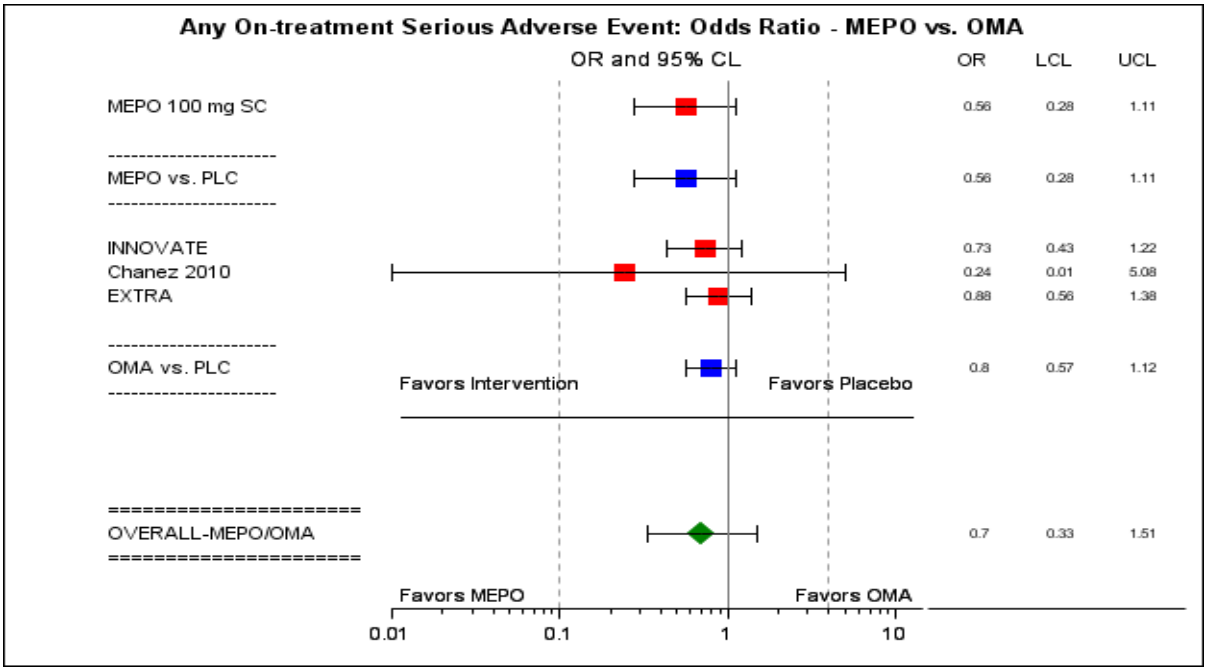


Abbildung 4-45: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Odds Ratio - Sensitivitätsanalyse

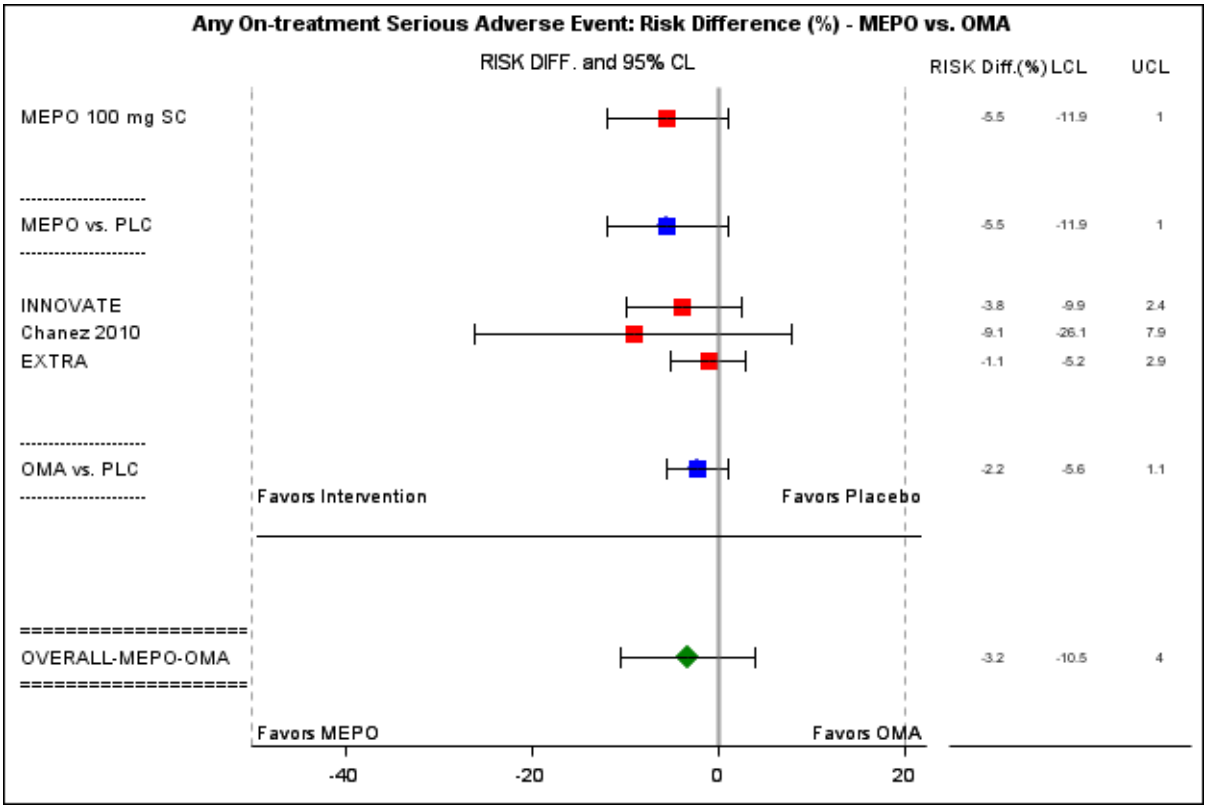


Abbildung 4-46: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Absolute Risikoreduktion - Sensitivitätsanalyse

Meta-Analyse und indirekter Vergleich - Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse für Omalizumab vs. Placebo zeigt einen geringeren Anteil an Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation für Omalizumab im Vergleich zu Placebo. Der Behandlungsunterschied zwischen Omalizumab und Placebo ist statistisch nicht signifikant (p≥0,05).

Es liegt ein geringerer Anteil an Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation für Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab vor. Der indirekte Vergleich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zwischen Mepolizumab und Omalizumab zeigt keinen statistisch signifikanten (p≥0,05) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Omalizumab.

4.3.2.1.3.1.6 Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-255: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Mepolizumab 100 mg s.c.	Placebo	Omalizumab
1	MEA115588 (MENSA)	•	•	
3	Humbert 2005 (INNOVATE)		•	•
	Chanez 2010		•	•
	Hanania 2011 (EXTRA) [1]		•	•
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

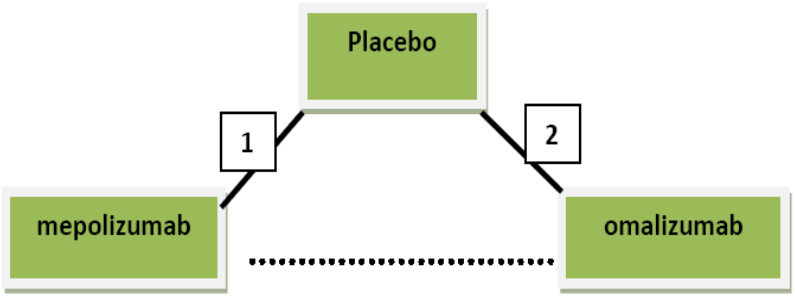


Abbildung 4-47: Netzwerkstruktur mit der Anzahl der verwendeten Studien für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Für den indirekten Vergleich von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen zwischen Mepolizumab und Omalizumab wurden die Studien MEA115588, die Studie Humbert 2005 (INNOVATE) und die Studie Chanez 2010 herangezogen. Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wurde zusätzlich für den indirekten Vergleich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

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

Tabelle 4-256: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
MEA115588 (MENSA)	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führte, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. Die Dokumentation von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 32-wöchigen Behandlungszeitraum.
Humbert 2005 (INNOVATE)	Keine genaueren Angaben zur Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen. Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Die Sicherheitsanalyse umfasst die Safety Population (alle Patienten, die eine Behandlung erhalten haben) und den Behandlungszeitraum von 28 Wochen.
Chanez 2010	Keine genaueren Angaben zur Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen. Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Die Sicherheitsanalyse umfasst die ITT-Population (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben und bei denen anschließend mindestens eine Safety Untersuchung durchgeführt wurde) und den Behandlungszeitraum von 16 Wochen.
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	Keine genaueren Angaben zur Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen. Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. Die Sicherheitsanalyse umfasst die Safety Population (alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben) und den Behandlungszeitraum von 48 Wochen.
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt	

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 4-257: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Humbert 2005 (INNOVATE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Chanez 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Hanania 2011 (EXTRA) [1]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
[1] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in den Studien MEA115588 (MENSA), Humbert 2005 (INNOVATE), Chanez 2010 und Hanania 2011 (EXTRA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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 4-258: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus**		
		Mepolizumab 100 mg s.c.	**Placebo**
MEA115588 (MENSA)	Population	**ITT-ZVT-OL**	
	N	47	46
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	2
	Odds Ratio	0,19	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 4,01)	
	p-Wert	0,286	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-4,3	

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus**		
	95% Konfidenzintervall	(-10,2; 1,5)	
	p-Wert	0,148	
	Relatives Risiko	0,20	
	95% Konfidenzintervall	(0,01; 3,97)	
	p-Wert	0,290	
	Population	**ITT-ZVT**	
	N	184	176
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1	4
	Odds Ratio	0,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 2,12)	
	p-Wert	0,197	
	Absolute Risikoreduktion (%)	-1,7	
	95% Konfidenzintervall	(-4,2; 0,7)	
	p-Wert	0,166	
	Relatives Risiko	0,24	
	95% Konfidenzintervall	(0,03; 2,12)	
	p-Wert	0,199	
		Placebo	**Omalizumab**
Humbert 2005 (INNOVATE)	Population	**Safety Population**	
	N	237	245
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 28	
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	4	11
	Odds Ratio	2,74	
	95% Konfidenzintervall	(0,86; 8,72)	
	p-Wert	0,088	
	Absolute Risikoreduktion (%)	2,8	
	95% Konfidenzintervall	(-0,3; 5,9)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko	2,66	
	95% Konfidenzintervall	(0,86; 8,24)	
	p-Wert	0,090	
		Placebo	**Omalizumab**
Chanez 2010	Population	**ITT**	
	N	11	20

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus**		
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 16	
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	0
	Odds Ratio	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Absolute Risikoreduktion (%) [1]	0,0	
	95% Konfidenzintervall	(-12,2; 12,2)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
		Placebo	**Omalizumab**
Hanania 2011 (EXTRA) [a]	Population	**Safety Population**	
	N	420	428
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 48	
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	10	16
	Odds Ratio	1,59	
	95% Konfidenzintervall	(0,71; 3,55)	
	p-Wert	NB	
	Absolute Risikoreduktion (%)	1,4	
	95% Konfidenzintervall	(-1,0; 3,7)	
	p-Wert	NB	
	Relatives Risiko	1,57	
	95% Konfidenzintervall	(0,72; 3,42)	
	p-Wert	NB	
Statistische Methode	[1] Kontinuitätskorrektur (Korrekturwert =0,5) für die Schätzung des Standardfehlers und des Konfidenzintervalls		

NB=Nicht berichtet, NBB=Nicht berechenbar
[a] Die Studie Hanania 2011 (EXTRA) wird nur im Rahmen der Sensitivitätsanalyse berücksichtigt
Quellen: ([148]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.1, 1.2, 1.3; [149]GlaxoSmithKline (GSK) 2015), Tabelle 1.1, 1.2, 1.3)

MEA115588 (MENSA)

In beiden Populationen ITT-ZVT-OL und ITT-ZVT liegen numerisch weniger Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen für Mepolizumab im Vergleich zu Placebo vor. Beide Populationen zeigen keinen statistisch signifikanten ($p \geq 0,05$) Behandlungsunterschied zwischen Mepolizumab und Placebo.

Humbert 2005 (INNOVATE)

In der Studie Humbert 2005 (INNOVATE) liegen numerisch mehr Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen für Omalizumab im Vergleich zu Placebo vor.

Chanez 2010

In der Studie Chanez 2010 liegen keine Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen vor.

Hanania 2011 (EXTRA)

In der Studie Hanania 2011 (EXTRA) liegen numerisch mehr Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen für Omalizumab im Vergleich zu Placebo vor. Das entsprechende 95%-Konfidenzintervall für den Behandlungsunterschied deutet nicht auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin.

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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs

Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) identifiziert. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig. Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurde eine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-259: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab; Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu Mepolizumab vs. Placebo [a]			**Studien zu Omalizumab vs. Placebo [b]**		
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**	**Relatives Risiko**	**Odds Ratio**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,20 (0,01; 3,97)	0,19 (0,01; 4,01)	-4,3 (-10,2; 1,5)	2,66 (0,86; 8,24)	2,74 (0,86; 8,72)	2,6 (-0,3; 5,6)
p-Wert	0,290	0,286	0,148	0,090	0,088	0,081
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0
I^2 (%)	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB	0,663
Statistische Methode	Alle Meta-Analysen basieren auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model.					

NBB=Nicht berechenbar

[a] Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) herangezogen.

[b] Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo bezüglich OR und RR wurde nur die Studie Humbert 2005 (INNOVATE) herangezogen. Die Studie Chanez 2010 wurde zusätzlich nur für die Analyse der ARR einbezogen, da in dieser Studie kein Ereignis beobachtet wurde.

Quellen: ([148]GlaxoSmithKline (GSK) 2015; Tabelle 1.2, 1.3, 1.4

Tabelle 4-260: Ergebnisse des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab; Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Ergebnisse für den indirekten Vergleich Mepolizumab vs. Omalizumab nach der Bucher Methode			
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risikoreduktion (%)**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,07 (0,0; 1,83)	0,07 (0,0; 1,81)	-7,0 (-13,6; -0,4)
p-Wert	0,112	0,109	0,038
Statistische Methode	Indirekter Vergleich nach Bucher		

Quellen: ([148]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.4

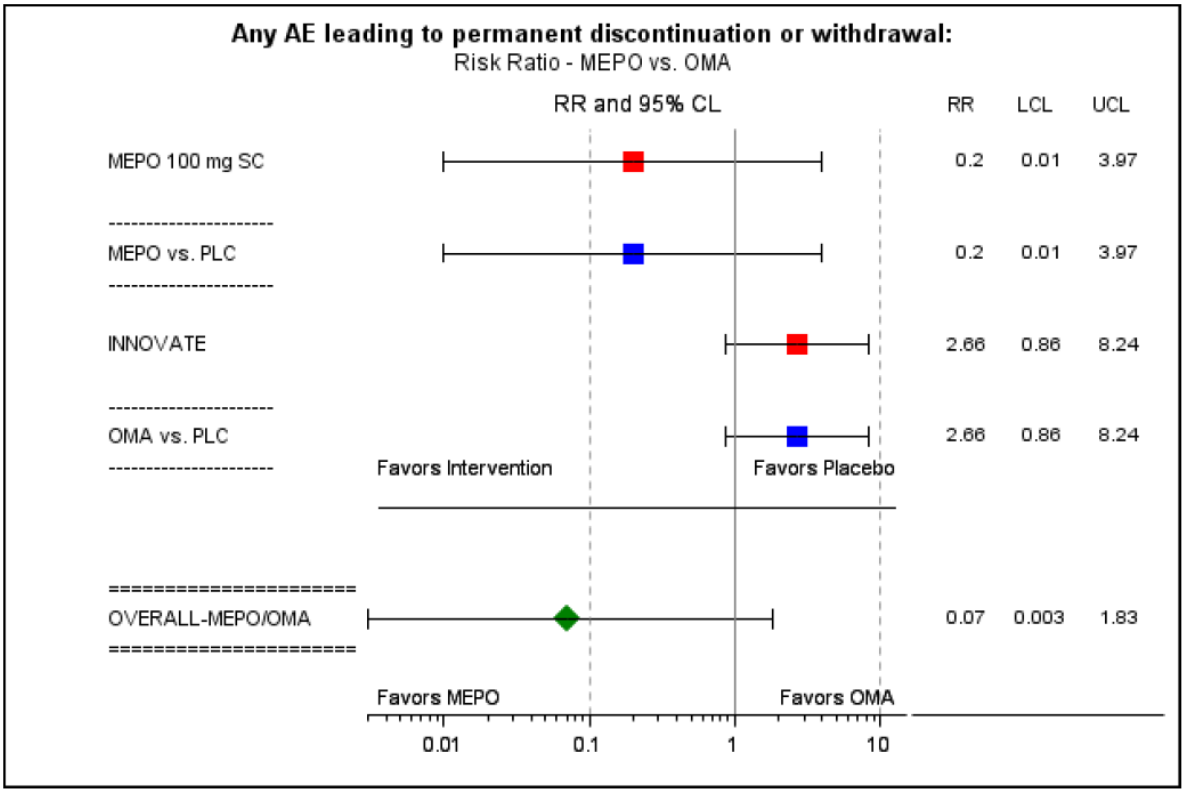


Abbildung 4-48: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Relatives Risiko

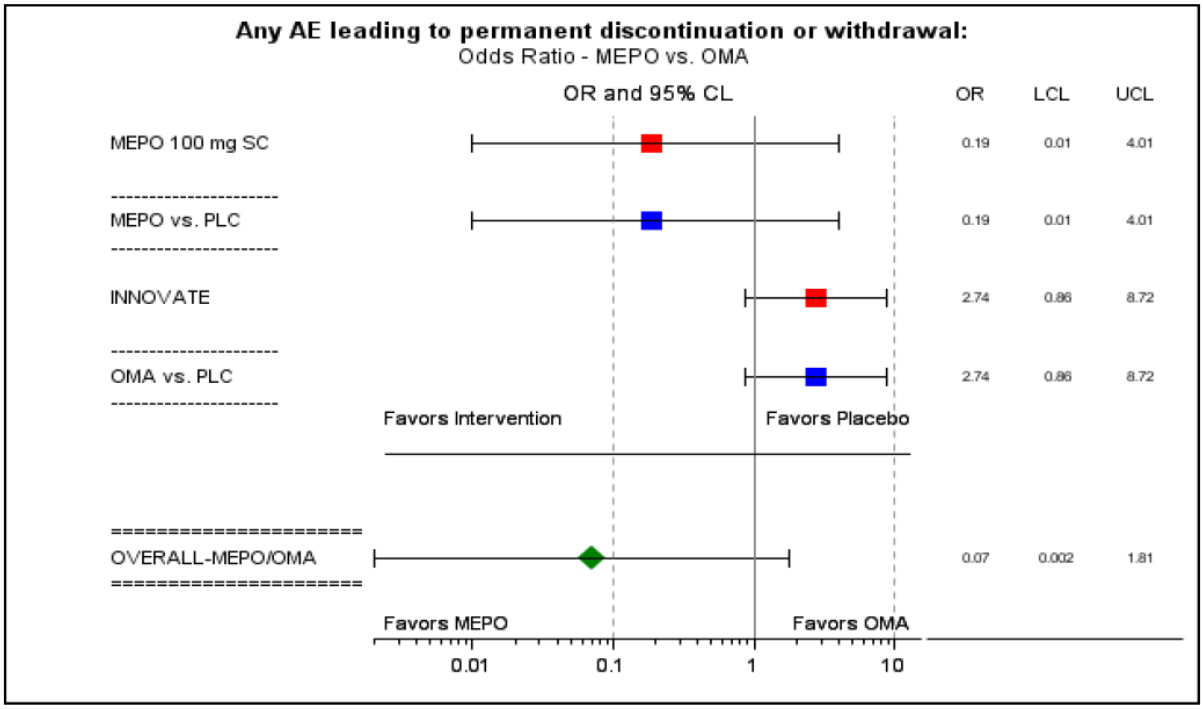


Abbildung 4-49: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Odds Ratio

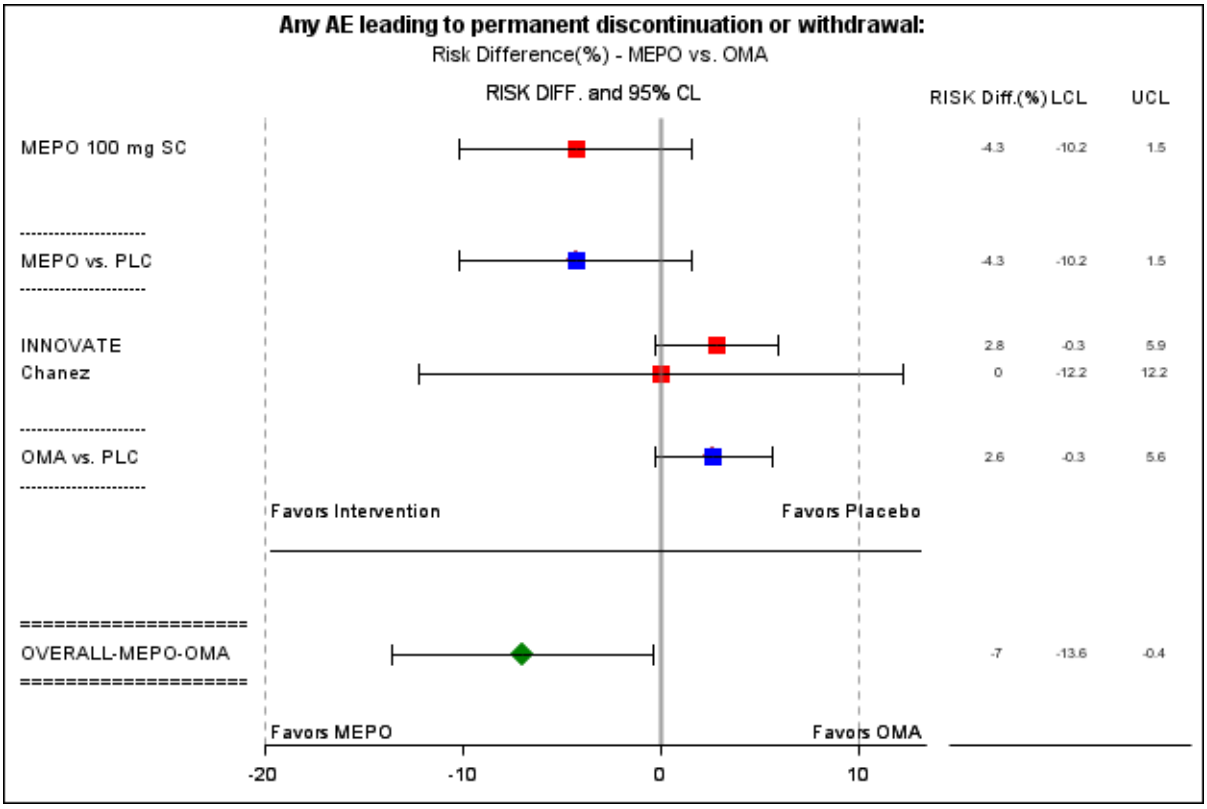


Abbildung 4-50: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Absolute Risikoreduktion

Meta-Analyse und indirekter Vergleich

Die Meta-Analyse für Omalizumab vs. Placebo zeigt mehr Studienabbrüche für Omalizumab im Vergleich zu Placebo. Der Behandlungsunterschied zwischen Omalizumab und Placebo ist statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}05$).

Es liegen weniger Studienabbrüche für Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab vor. Der indirekte Vergleich zwischen Mepolizumab und Omalizumab zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0{,}05$) Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Ergebnisse der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs – Sensitivitätsanalyse

Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) identifiziert. Deshalb ist eine Meta-Analyse für diesen Vergleich nicht notwendig. Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurde eine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 4-261: Ergebnisse der Meta-Analyse für Omalizumab, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse der Meta-Analyse für den indirekten Vergleich						
	Studie zu Mepolizumab vs. Placebo [a]			**Studien zu Omalizumab vs. Placebo [b]**		
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risiko-reduktion (%)**	**Relatives Risiko [1]**	**Odds Ratio [1]**	**Absolute Risiko-reduktion (%) [1]**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,24 (0,03; 2,12)	0,24 (0,03; 2,12)	-1,7 (-4,2; 0,7)	1,88 (1,00; 3,56)	1,92 (1,0; 3,69)	1,8 (0,0; 3,7)
p-Wert	0,199	0,197	0,166	0,051	0,051	0,048
Varianz zwischen den Studien (τ^2)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
I^2 (%)	NBB	NBB	NBB	0	0	0
p-Wert für Test auf Heterogenität	NBB	NBB	NBB	0,451	0,450	0,729
Statistische Methode	Alle Meta-Analysen basieren auf einem Fixed-Effects-Model. Da keine Heterogenität beobachtet wurde, entspricht dies einem Random-Effects-Model. [1] Die Studienergebnisse wurden mittels Mantel-Haenszel gepoolt					

NBB=Nicht berechenbar

[a] Für den Vergleich Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo wurde nur die Studie MEA115588 (MENSA) herangezogen.

[b] Für den Vergleich Omalizumab vs. Placebo wurden bzgl. OR und RR die Studien Hanania 2011 (EXTRA) und Humbert 2005 (INNOVATE) herangezogen. Für die Analyse der ARR wurde zusätzlich noch die Studie Chanez 2010 wurde einbezogen, in der kein Ereignis beobachtet wurde.

Quellen: ([149]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.2, 1.3, 1.4

Tabelle 4-262: Ergebnisse der Meta-Analyse und des ITC für Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Sensitivitätsanalyse

Ergebnisse für den indirekten Vergleich Mepolizumab vs. Omalizumab nach der Bucher Methode			
	Relatives Risiko	**Odds Ratio**	**Absolute Risikoreduktion (%)**
Effektgröße (95% Konfidenzintervall)	0,13 (0,01; 1,23)	0,12 (0,01; 1,22)	-3,6 (-6,6; -0,5)
p-Wert	0,075	0,073	0,022
Statistische Methode	Indirekter Vergleich nach Bucher		

Quellen: ([149]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.2, 1.3, 1.4

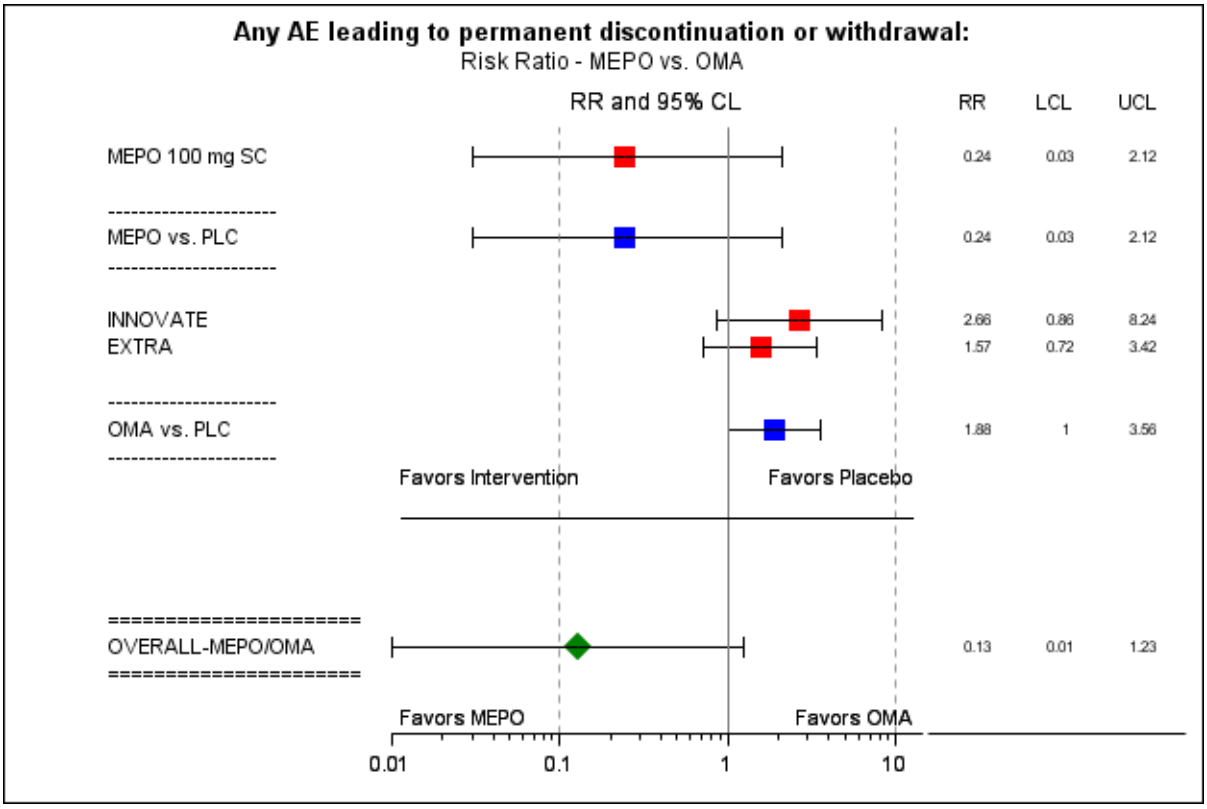


Abbildung 4-51: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Relatives Risiko – Sensitivitätsanalyse

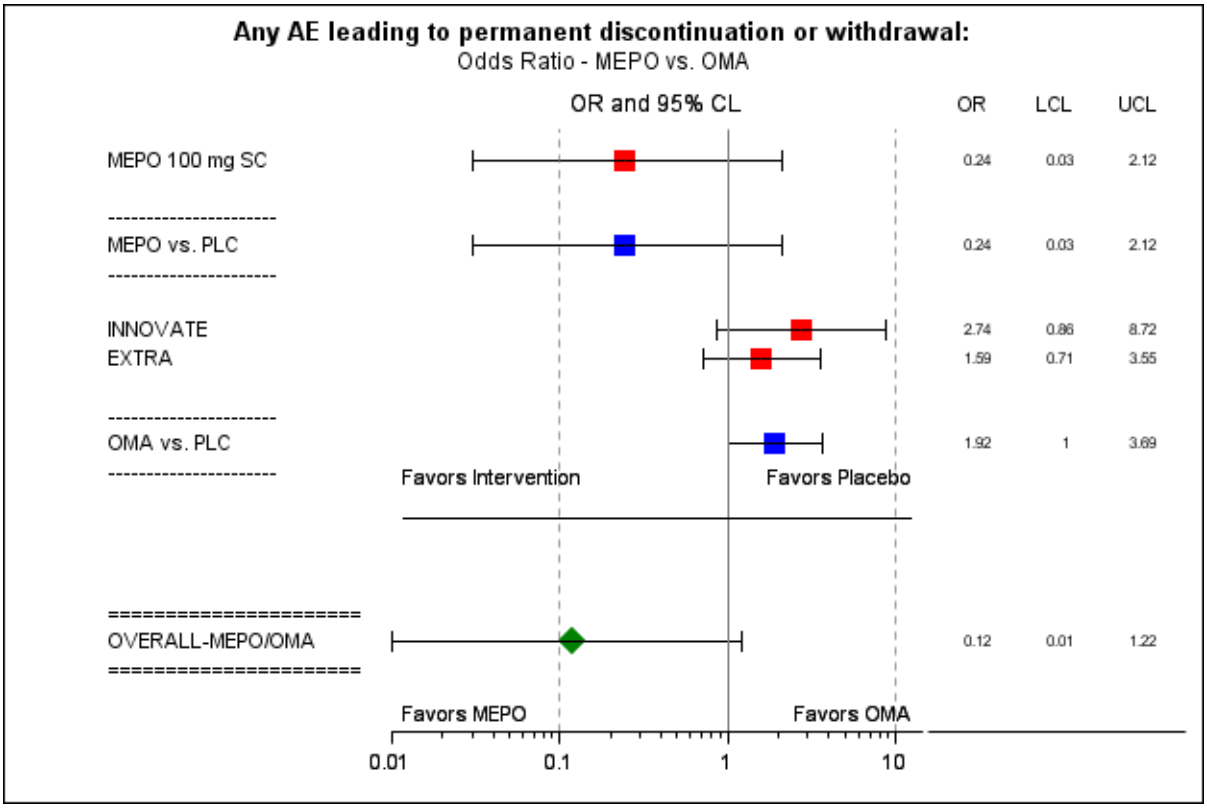


Abbildung 4-52: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Odds Ratio – Sensitivitätsanalyse

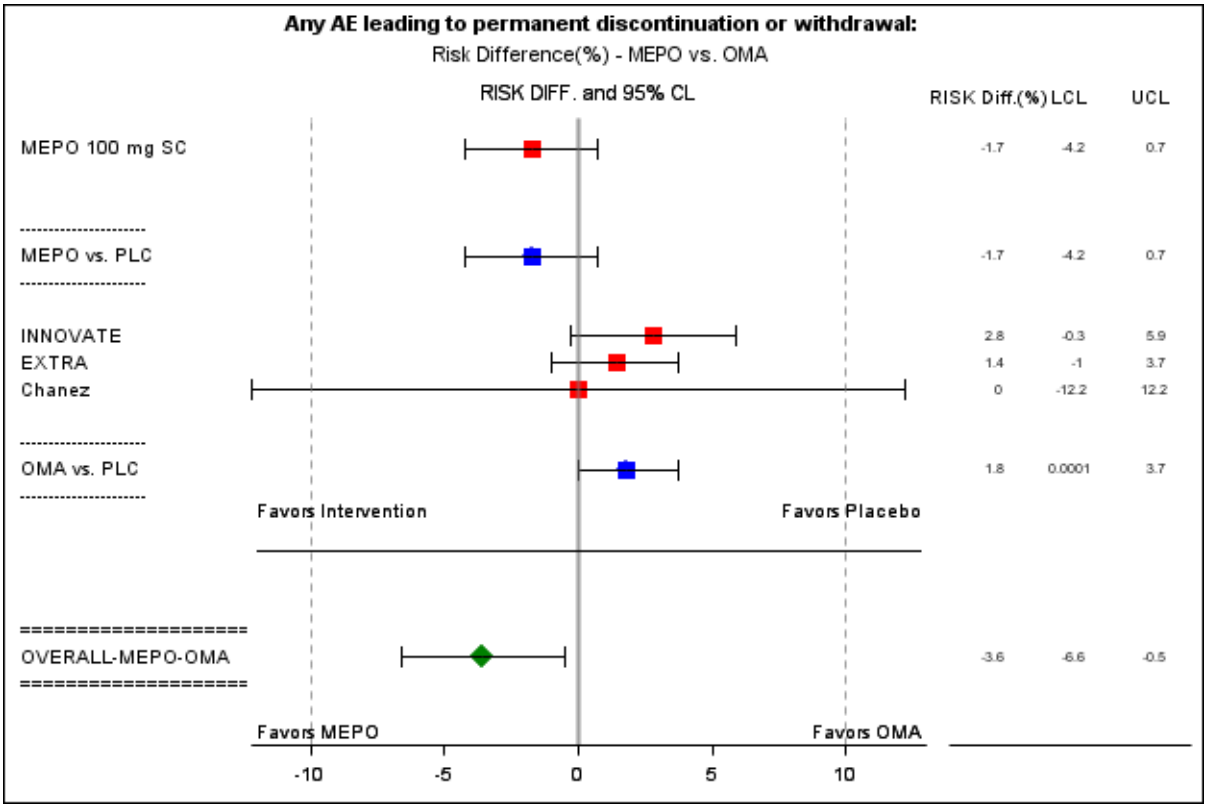


Abbildung 4-53: Forest-Plot der Meta-Analyse und des indirekten Vergleichs für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Absolute Risikoreduktion - Sensitivitätsanalyse

Meta-Analyse und indirekter Vergleich - Sensitivitätsanalyse

Die Meta-Analyse für Omalizumab vs. Placebo zeigt mehr Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen für Omalizumab im Vergleich zu Placebo. Der Behandlungsunterschied zwischen Omalizumab und Placebo ist bei Betrachtung des Relativen Risikos und des Odds Ratios statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}05$). Die Absolute Risikoreduktion zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0{,}05$) Behandlungsunterschied zugunsten von Placebo.

Es liegen weniger Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen für Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab vor. Der indirekte Vergleich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zwischen Mepolizumab und Omalizumab zeigt einen statistisch signifikanten ($p < 0{,}05$) Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

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.***

Im Rahmen des indirekten Vergleichs konnten keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da keine Rohdaten zu den relevanten Subgruppen für die Omalizumab-Studien vorlagen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht ztreffend

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 4-263: 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 ztreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-264: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-265: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht ztreffend

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 ztreffend

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt* 0.**

Nicht ztreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

In der nachfolgenden Tabelle werden alle Zulassungsstudien sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgelistet. Es werden jedoch nur die Studien benannt, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden.

Tabelle 4-266: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers– Weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
Studien zur Pharmakokinetik: Asthma Patienten					
SB-240563/017	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen	Mepolizumab 250 mg s.c. Placebo
MEA114092 (NCT01366521)	ja	ja	angeschlossen	20 Wochen	Mepolizumab 250 mg s.c. Mepolizumab 125 mg s.c. Mepolizumab 12,4 mg s.c. Mepolizumab 75 mg i.v.
Phase II Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebokontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
SB-240563/006	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 750 mg. i.v. Placebo
Phase III Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit: Placebokontrollierte Studien im Anwendungsgebiet					
MEA115588 (NCT01691521)	ja	ja	abgeschlossen	32 Wochen	Mepolizumab 75 mg i.v. Mepolizumab 100 mg. s.c. Placebo
MEA115575 (NCT01691508)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c. Placebo
MEA112997 (NCT01000506)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Mepolizumab 750 mg i.v. Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 75 mg i.v. Placebo
MEA115666 (NCT01691859)	ja	ja	laufend	48 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c.
MEA115661 (NCT01842607)	ja	ja	abgeschlossen	64 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c.
201312 (NCT02135692)	ja	ja	laufend	128 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c.
Sonstige Studien bei denen der pharmazeutische Unternehmer beteiligt war					
200862 (NCT02281318)	nein	ja	laufend	24 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c. Placebo
SB-240563/046 (NCT00292877)	ja	nein	abgeschlossen	26 Wochen	Mepolizumab 750 mg i.v. Placebo i.v.
CRT110184 (ISRCTN75169762)	ja	nein	abgeschlossen	12 Monate	Mepolizumab 750 mg i.v. Placebo i.v.
HO-13-9058	nein	ja	laufend	12 Monate - 1 Jahr	Mepolizumab 100 mg s.c. Omalizumab
204664 (Meta-Analyse von	nein	ja	laufend	24-52 Wochen	Mepolizumab 100 mg. s.c.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
MEA112997, MEA115588, MEA115575 und CRT110184)					Placebo Mepolizumab 750 mg i.v. Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 75 mg i.v. Placebo
MEA117395 (PGx6470)	nein	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Mepolizumab 750 mg i.v. Mepolizumab 250 mg i.v. Mepolizumab 75 mg i.v. Placebo
201318 (PGx7530)	nein	ja	abgeschlossen	32 Wochen	Mepolizumab 75 mg i.v. Mepolizumab 100 mg. s.c. Placebo
201810 (NCT02555371)	nein	ja	laufend	52 Wochen	Placebo Mepolizumab 100 mg s.c.
201956 (NCT02543112)	nein	ja	laufend	6 Monate	Mepolizumab 40 mg oder 100 mg s.c.

Der Studienstatus ist zum 02.11.2015 abgebildet.

Tabelle 4-267: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SB-240563/017	E2
MEA114092 (NCT01366521)	E3
SB-240563/006	E2
MEA115588 (NCT01691521)	E6
MEA115575 (NCT01691508)	E6
MEA115666 (NCT01691859)	E7
201312 (NCT02135692)	E7
200862 (NCT02281318)	E6

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
SB-240563/046 (NCT00292877)	E2
CRT110184 (ISRCTN75169762)	E2
HO-13-9058	E6
204664	E6
MEA117395 (PGx6470)	A2
201318 (PGx7530)	A2
201810 (NCT02555371)	E7
201956 (NCT02543112)	E7

4.3.2.3.1.2 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. (s. 4.3.1.1.2)

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-54 zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den drei Datenbanken 846 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (129) wurden 717 Publikationen einem Titel-/Abstractscreening unterzogen. Aufgrund dieses Screenings wurden 687 Studien ausgeschlossen. Die verbleibenden 30 Publikationen wurden einem Volltextscreening unterzogen. Als Resultat ergaben sich aus der bibliografischen Literaturrecherche 2 relevante Publikationen bzw. 1 relevante Studie.

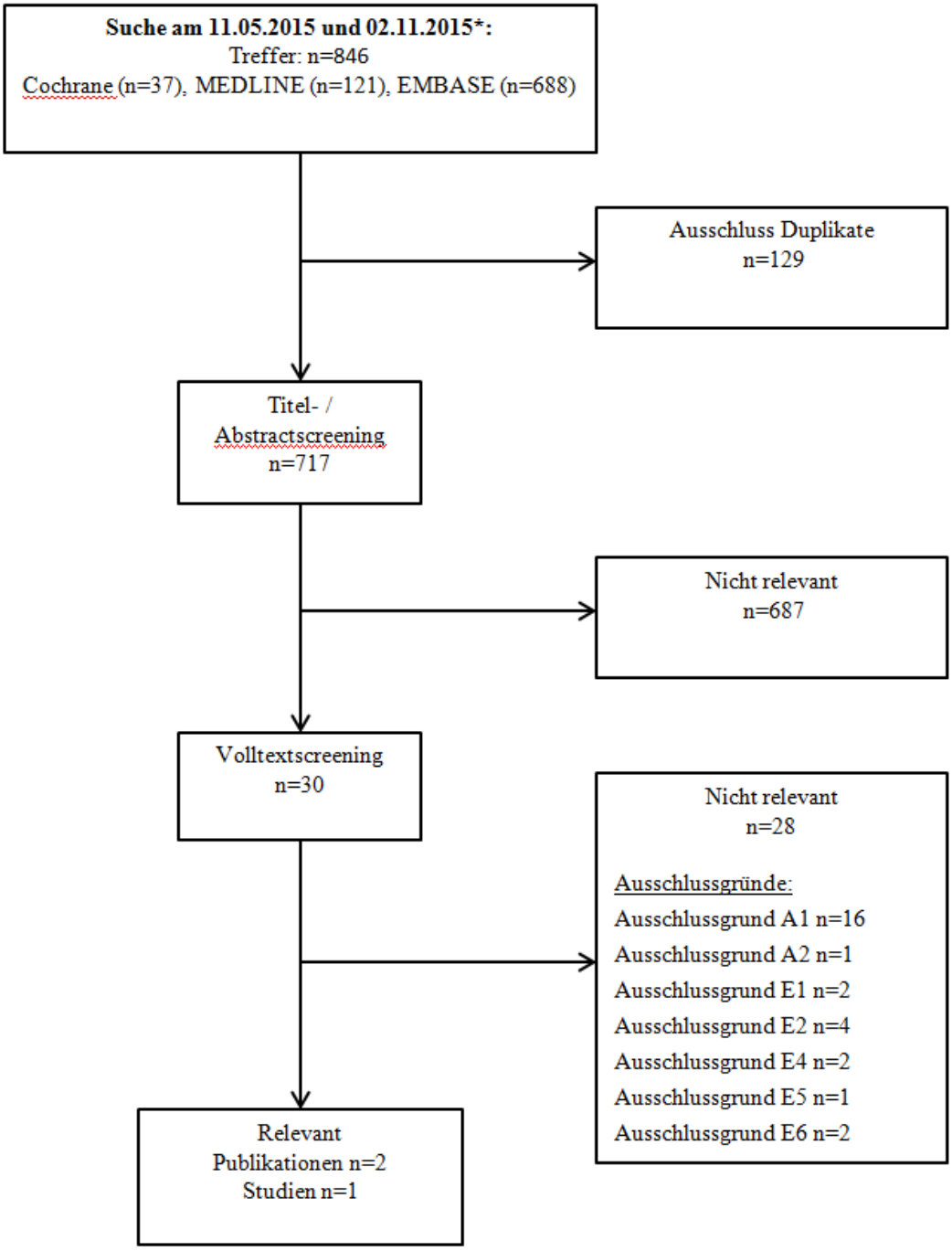


Abbildung 4-54: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Die Literaturrecherchen am 11.05.2015 und 02.11.2015 ergänzen sich gegenseitig. Die Suche am 11.05.2015 wurde für den Zeitraum bis zum 11.05.2015 durchgeführt. Am 02.11.2015 erfolgte eine Aktualisierung für den Zeitraum vom 11.05.2015 bis 02.11.2015.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-268: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
MEA115661	clinicaltrials.gov: NCT01842607 [b] ([150]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR: 2012-001644-21 [b] ([151]EU Clinical Trials Register 2013) WHO ICTRP: EUCTR2012-001644-21-BE [b] ([152]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) NCT01842607 [b] ([153]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) PharmNet.Bund: 2012-001644-21 [b] ([154]PharmNet Bund 2015) GSK Studienregister: 115661 ([155]GSK Clinical Study Register 2015) ([156]GSK Clinical Study Register 2015) ([157]GlaxoSmithKline (GSK) 2015)	ja	nein	abgeschlossen
DREAM (MEA112997)	clinicaltrials.gov: NCT01000506 ([158]ClinicalsTrials.gov 2014) EU-CTR: 2009-014415-12 [b] ([159]EU Clinical Trials Register 2010) WHO ICTRP:	ja	ja	abgeschlossen

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
	EUCTR2009-014415-12-DE [b] ([160]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012) NCT01000506 ([161]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) PharmNet.Bund: 2009-014415-12 [b] ([162]PharmNet Bund 2012) GSK Studienregister: 112997 ([163]GSK Clinical Study Register 2014) ([164]GSK Clinical Study Register 2015) ([165]GSK Clinical Study Register 2009) ([166]GSK Clinical Study Register 2015)			

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Da für diesen Studienregistereintrag weder Ergebnisse noch ein Hinweis auf eine externe Publikation vorhanden waren, wurde dieser aufgrund des Einschlusskriteriums E7 (bzw. A1) im Rahmen der Studienregistersuche ausgeschlossen.

Die Recherche ist zum 02.11.2015 abgebildet.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-269: Studienpool – Weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
MEA115661	nein	ja	nein	ja ([167]GlaxoSmithKline (GSK) 2014)	ja clinicaltrials.gov: NCT01842607 [d] ([150]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR: 2012-001644-21 [d] ([151]EU Clinical Trials Register 2013) WHO ICTRP: EUCTR2012-001644-21-BE [d] ([152]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) NCT01842607 [d] ([153]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) PharmNet.Bund: 2012-001644-21 [d] ([154]PharmNet Bund 2015) GSK Studienregister: 115661 ([155]GSK Clinical Study Register 2015) ([156]GSK Clinical Study Register 2015) ([157]GlaxoSmithKline (GSK) 2015)	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
DREAM (MEA112997)	ja	ja	nein	ja ([34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012)	ja clinicaltrials.gov: NCT01000506 ([158]ClinicalsTrials.gov 2014) EU-CTR: 2009-014415-12 [d] ([159]EU Clinical Trials Register 2010) WHO ICTRP: EUCTR2009-014415-12-DE [d] ([160]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012) NCT01000506 ([161]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) PharmNet.Bund: 2009-014415-12 [d] ([162]PharmNet Bund 2012) GSK Studienregister: 112997 ([163]GSK Clinical Study Register 2014) ([164]GSK Clinical Study Register 2015) ([165]GSK Clinical Study Register 2009) ([166]GSK Clinical Study Register 2015)	ja ([168]Pavord et al. 2012; [39]Keene et al. 2014)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Da für diesen Studienregistereintrag weder Ergebnisse noch ein Hinweis auf eine externe Publikation vorhanden waren, wurde dieser aufgrund des Einschlusskriteriums E7 (bzw. A1) im Rahmen der Studienregistersuche ausgeschlossen.						

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurde die Publikation Keene et al. ([39]Keene et al. 2014), in welcher unterschiedliche Sensitivitätsanalysen an Hand von Daten der Studie MEA112997 (DREAM) erklärt werden, als relevant eingestuft. Hierbei handelt es sich um Sensitivitätsanalysen die post-hoc im Rahmen eines statistischen Methodenpapiers durchgeführt worden sind. Aus diesem Grund wird im Rahmen des Nutzendossiers nicht näher auf die Ergebnisse dieser Publikation eingegangen.

4.3.2.3.2 Weitere Untersuchungen - MEA115661

4.3.2.3.2.1 Charakteristika der weiteren Untersuchungen - MEA115661

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.

4.3.2.3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen - MEA115661

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

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

Tabelle 4-270: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
MEA115661	multizentrische, unverblindete, Verlängerungsstudie, Langzeit-Sicherheitsstudie	Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma; Studienteilnehmer der MEA115588 (MENSA) oder MEA115575 (SIRIUS)	Mepolizumab 100 mg s.c. N=651, davon 525 Patienten aus MEA115588 (MENSA) und 126 aus MEA115575 (SIRIUS)	Lückenloser Übergang von MEA115588 oder MEA115575 (letzte Visite war gleichzeitig die Baseline Visite (Visite 1) von MEA115661, Behandlung: Erste Dosisverabreichung zu Baseline (Woche 0), dann weitere Behandlung für 48 Wochen, Visiten im 4-Wochen-Rhythmus, Abschlussvisite in Woche 52 und Follow-Up Visite in Woche 60	139 Zentren in 19 Ländern: Vereinigte Staaten (20), Japan (18), Deutschland (12), Kanada (11), Frankreich (11), Korea (10), Italien (8), Argentinien (7), Vereinigtes Königreich (7), Tschechische Republik (5), Spanien (5), Australien (4), Belgien (4), Russische Föderation (4), Ukraine (4), Chile (3), Mexico (2), Niederlande (2), und Polen (2). 27. Mai 2013 – 13. März 2015	Primärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse einschließlich systemischer Reaktionen (allergischer/IgE-vermittelter und nicht-allergischer) und Reaktionen an der Einstichstelle Sekundäre Endpunkte: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) Weitere Details zu den sekundären Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt

Tabelle 4-271: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlungsarm 1	Vorbehandlung
MEA115661	Mepolizumab 100 mg s.c.	Teilnahme an MEA115588 (MENSA) oder MEA115575 (SIRIUS) Vorbehandlung mit mindestens einer zusätzlichen Kontrollmedikation (wie ICS oder ähnliches) Dosierung der Kontrollmedikation sollte während der Studie beibehalten werden.
MDP1 = Mepolizumab Drug Product 1; MDP2 = Mepolizumab Drug Product 2		

Tabelle 4-272: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**MEA115661** **n (%)**	**MEA115588 (MENSA) / MEA115575 (SIRIUS) - ITT-Population** **N**
MEA115588 (MENSA)[1]	525	576
Placebo	176 (27)	191
Mepolizumab 75 mg i.v.	171 (26)	191
Mepolizumab 100 mg s.c.	178 (27)	194
MEA115575 (SIRIUS)[2]	126	135
Placebo	61 (9)	66
Mepolizumab 100 mg s.c.	65 (10)	69
MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS)[3]		
Placebo	237	
Mepolizumab	414	
MEA115661 **AT Population**		
Mepolizumab 100 mg s.c.	651	-

[1]Patienten in der ITT-Population der MEA115588 (MENSA), die an der MEA115661 teilnehmen
[2]Patienten in der ITT-Population der MEA115575 (SIRIUS), die an der MEA115661 teilnehmen
[3]Patienten in der ITT-Population der MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS), die an der MEA115661 teilnehmen
ne=nicht erhoben
Quellen: ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015: Tabelle 5.01
([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014: Tabelle 5.01
([167]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 2, 5.01

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Alter**	**Geschlecht**		**BMI**	**Region**	
		Jahre **Mittelwert (SD)**	**Männlich** **n (%)**	**Weiblich** **n (%)**	**kg/m2** **Mittelwert (SD)**	**EU** **n (%)**	**Rest der Welt** **n (%)**
MEA115661 **AT Population**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	651	51,1 (13,87)	291 (45)	360 (55)	28,02 (5,847)	335* (51)*	316* (49)*
davon vorher Placebo	237	50,4 (13,42)	112 (47)	125 (53)	28,24 (5,679)	128* (54)*	109* (46)*
davon vorher Mepolizumab	414	51,6 (14,13)	179 (43)	235 (57)	27,89 (5,944)	207* (50)*	207* (50)*

SD=Standard Deviation (Standardabweichung); NB=nicht berechnet
*Eigene Berechnungen
Quellen: ([167]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 5.11, 5.13

Studie **Behandlungsarm**	**N**	**Lungenfunktion (FEV_1) zu Baseline**		**Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline**	**ACQ-5 zu Baseline**
		FEV_1 (ml) **(Pre- Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert** **(Pre- Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**	**Geo. Mittelwert (SD Logs)** **(GI/l)**	**Mittelwert (SD)**
MEA115661					
Mepolizumab 100 mg s.c.	651	1990,8 (709,89)	65,7 (18,76)	0,09 (1,248)	1,44 (1,136)
davon vorher Placebo	237	1956,6 (667,80)	63,6 (17,77)	0,28 (0,926)	1,76 (1,127)
davon vorher Mepolizumab	414	2010,5 (733,08)	66,9 (19,23)	0,05 (0,914)	1,25 (1,102)

ml=Milliliter; SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([167]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 5.20, 6.07, Tabelle 6.09

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

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

Die Exazerbationsdaten der Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) zeigten bereits nach 32 bzw. 24 Wochen eine deutliche Reduktion klinisch signifikanter Exazerbationen (52% bzw. 34%) im untersuchten Patientenkollektiv mit häufigen Exazerbationen.

Um die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation der MEA115588 (MENSA) und der MEA115575 (SIRIUS) aber auch auf Behandlungszeiträume von mindestens 52 Wochen zu untersuchen, wurde die MEA115661 herangezogen.

Bei der Studie MEA115661 handelt es sich um die unverblindete Verlängerung der beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS). Dabei wurde allen Patienten beider Studien die Möglichkeit einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab 100 mg s.c. gegeben. Diese Behandlung erfolgte im Anschluss an die randomisiert zugewiesene und doppelblinde Behandlung der Vorgängerstudien. Hier zeigte sich eine über die Zeit stabile Exazerbationshäufigkeit bei Patienten die vor der MEA115661 bereits Mepolizumab erhalten haben. Auch bei den Patienten, die vor der Studie MEA115661 Placebo erhalten haben, stabilisierte sich die Exazerbationshäufigkeit nach der anfänglich erwarteten Senkung durch die zusätzliche Behandlung mit Mepolizumab. Der annähernd lineare Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 4-55) zum kumulativen Auftreten von Exazerbationen verdeutlicht dies ([37]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Kapitel 7.1.2). Somit stehen für Patienten, die in den Vorgängerstudien bereits zu Mepolizumab randomisiert wurden, Daten zu einem stabilen, sich über die Zeit nicht verändernden Behandlungseffekt auf Exazerbationen der s.c. Applikation von bis zu 84 Wochen zur Verfügung.

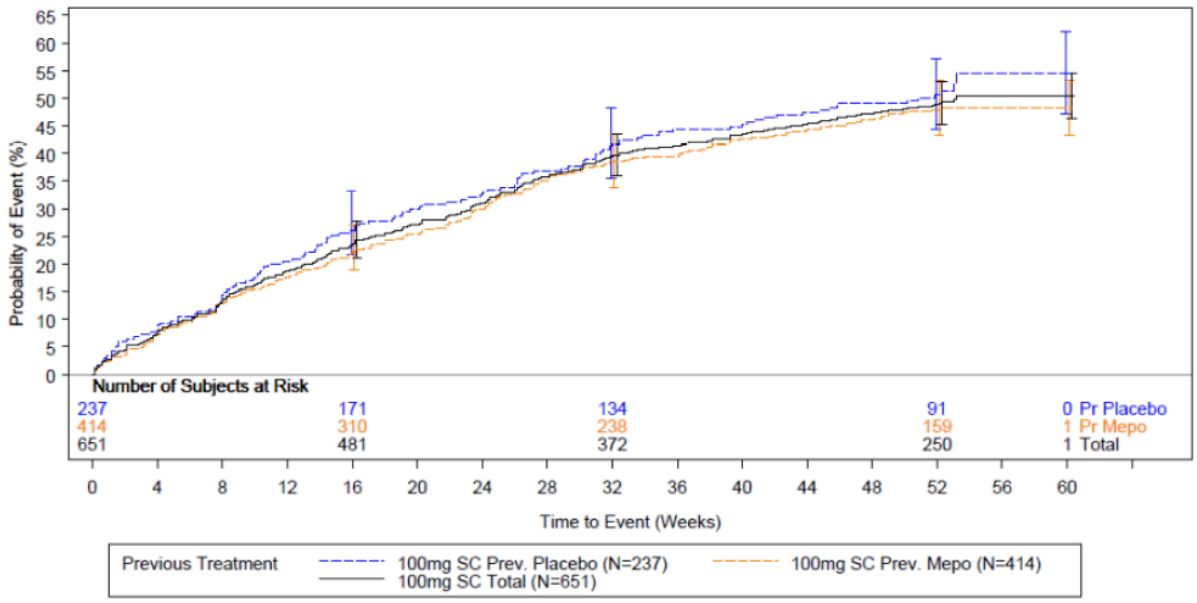


Abbildung 4-55.MEA115661: Kumulative Anzahl an Asthmaexazerbationen über die Zeit

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2.1.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene - MEA115661

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 4-273: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte 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		
MEA115661	nein	nein	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Zeitliche Parallelität der Gruppen: Da es sich bei MEA115661 um eine einarmige Studie handelt, gib es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren: Da es sich bei MEA115661 um eine einarmige Studie handelt, gib es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevanten Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

Verblindung von Patienten und behandelnden Personen: Die Studie MEA115661 ist eine multizentrische, offene, Langzeitstudie zur Sicherheit von Mepolizumab bei Asthmapatienten, die an den Studien MEA115588 (MENSA) oder MEA115575 (SIRIUS) teilgenommen haben. Während die Vorgängerstudien verblindet waren, bestand bei dieser Sicherheitsstudie keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg s.c.

4.3.2.3.2.2 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen - MEA115661

4.3.2.3.2.2.1 Asthma Exazerbationen (Jahresrate) – Weitere Untersuchungen - MEA115661

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

Tabelle 4-274: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MEA115661	Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (i.v. oder orale) von mindestens 3 Tagen ist hier für alle Studienteilnehmer erforderlich. Bei Studienteilnehmern die dauerhaft mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, ist eine Behandlung mit mindestens der doppelten Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis für mindesten 3 Tage Voraussetzung. In der Analyse wurden alle klinisch signifikanten Exazerbationen, die zwischen Baseline (Woche 0) und Woche 60 (Follow-Up) auftraten, berücksichtigt. Falls zwei Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) wurde mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt: • Klinisch signifikante Exazerbationen (Jahresrate) • Klinisch signifikante Exazerbationen die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern (nur deskriptive Darstellung) • Klinisch signifikante Exazerbationen die Hospitalisierung erfordern (nur deskriptive Darstellung Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-275: Verzerrungsaspekte für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) – Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
MEA115661	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Verblindung Endpunkterheber: Die Studie MEA115661 ist eine einarmige, multizentrische, offene, Langzeitstudie zur Sicherheit von Mepolizumab bei Asthmapatienten, die an den Studien MEA115588 (MENSA) oder MEA115575 (SIRIUS) teilgenommen haben. Während

die Vorgängerstudien verblindet waren, bestand bei dieser Sicherheitsstudie keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg s.c..

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.

Tabelle 4-276: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - AT Population on treatment

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – AT Population**			
		Mepolizumab 100 mg s.c.		
		Vorher Placebo	**Vorher Mepolizumab**	**Gesamt**
MEA115661	**N**	237	414	651
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52		
Klinisch signifikante Exazerbationen				
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	120 (51)	191 (46)	311 (48)
	Anzahl der Ereignisse, n [2]	246	408	654
	Exazerbation Jahresrate	0,99	0,90	0,93
	95% Konfidenzintervall	(0,83; 1,18)	(0,78; 1,04)	(0,83; 1,04)
Asthma Exazerbationen die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern				
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	26 (11)	33 (8)	59 (9)
	Anzahl der Ereignisse, n [2]	38	57	95
Asthma Exazerbationen die eine Hospitalisierung erfordern				
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	16 (7)	23 (6)	39 (6)
	Anzahl der Ereignisse, n [2]	25	40	65

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen – AT Population**		
	Mepolizumab 100 mg s.c.		
	Vorher Placebo	**Vorher Mepolizumab**	**Gesamt**
statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme an MEA115588 (MENSA) oder MEA115575 (SIRIUS) (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable. [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation, die zwischen Visite 1 (Baseline) und Visite 14 (Woche 52) oder dem Studienabbruch, aber nicht länger als 4 Wochen nach der letzten Dosis auftrat. [2] Ereignisse, die zwischen Visite 1 (Baseline) und Visite 14 (Woche 52) oder dem Studienabbruch, aber nicht länger als 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten. Die Berechnung von weiteren Effektschätzern, wie relatives Risiko, Odds Ratio oder der absoluten Risikoreduktion ist bei diesem einarmigen Studientyp nicht sinnvoll.		
Quellen: ([167]GlaxoSmithKline (GSK) 2014, Tabelle 6.01, 6.03			

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

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

4.3.2.3.2.2.2 Subgruppenanalysen – Weitere Untersuchungen - MEA115661

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Die Studie MEA15661 wird auf Grund ihrer Studiendauer als weitere Untersuchung aufgeführt, die die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab unterstützen soll. Da in diesem Zusammenhang eine Untersuchung auf Effektmodifikatoren nicht relevant ist, wurden keine Subgruppen im Dossier dargestellt.

4.3.2.3.3 Weitere Untersuchungen - MEA112997 (DREAM)

4.3.2.3.3.1 Charakteristika der weiteren Untersuchungen - MEA112997 (DREAM)

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.

4.3.2.3.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen - MEA112997 (DREAM)

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

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

Tabelle 4-277: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien –Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
MEA112997 (DREAM)	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosierungsstudie mit parallelen Gruppen	Jugendliche und erwachsene Patienten (12 Jahre und älter) mit schwerem unkontrolliertem und refraktärem Asthma und nachweisebarer Evidenz über zwei oder mehr Exazerbationen in den letzten 12 Monaten trotz laufender Therapie, die eine Behandlung mit oralen oder systemischen Kortikosteroiden indizierten	Mepolizumab 75 mg i.v. (n= 153) Mepolizumab 250 mg i.v. (n= 152) Mepolizumab 750 mg i.v. (n= 156) Placebo i.v. (n= 158) [1]	Run-in: 2 Wochen Studiendauer: 52 Wochen Behandlungsdauer: 48 Wochen (letzte Medikationsverabreichung in Woche 48) Nachbeobachtung: 4-wöchiges Follow-Up nach Studienende (bis Woche 56) Post-Nachbeobachtungsphase Woche 56 bis Woche 72	81 Zentren in 13 Ländern, für die Analyse gruppiert nach Regionen: Europa Nicht-Europäische Union (Russland, Ukraine), Europäische Union (Frankreich, Deutschland, Polen, Rumänien, Vereinigtes Königreich), Südamerika (Argentinien, Chile), Vereinigte Staaten von Amerika, Rest der Welt (Australien, Kanada, Korea) 11/2009 – 12/2011	Primärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt.

[1] Zwei weitere Patienten wurden randomisiert und sind in den dargestellten Zahlen nicht enthalten: Diesen Personen wurden nur in Ramos, nicht aber in InForm Randomisierungsnummern zugewiesen und sie tauchen in beiden Randomisierungssystemen als Run-in Fehlschläge auf. Drei der hier der Placebogruppe zugeordneten Patienten wurden zudem fälschlicherweise randomisiert und erhielten keine Behandlung.

Quellen: ([34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012)

Tabelle 4-278: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Behandlungs -arm 1**	**Behandlungs-arm 2**	**Behandlungs-arm 3**	**Behandlungs-arm 4**	**Vorbehandlung Bedarfsmedikation**
MEA112997 (DREAM)	Mepolizumab 75 mg alle 4 Wochen, i.v.,	Mepolizumab 250 mg alle 4 Wochen, i.v.	Mepolizumab 750 mg alle 4 Wochen, i.v.	Placebo alle 4 Wochen, i.v.	Zusätzliche Asthmamedikationen wie Theophyllin oder Antileukotriene waren unter der Voraussetzung zulässig, dass sie in den 12 Monaten vor Randomisierung (Visite 2, Woche 0) regelmäßig eingenommen worden waren. OCS als Erhaltungstherapie waren unter der Voraussetzung zulässig, dass mindestens eine der Exazerbationen in den vorausgegangenen 12 Monaten aufgetreten war, während der Patient OCS erhalten hatte und mit einer Erhöhung der OCS-Dosis um mindestens das Zweifache behandelt wurde.
Quellen: ([34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012)					

Tabelle 4-279: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Behandlungsarm	**N**	**Alter**	**Geschlecht**		**BMI**	**Region**		**FEV_1 (Pre-Salbutamol) zu Baseline**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Salbutamol) zu Screening**
		Jahre Mittelwert (SD)	**Männlich n (%)**	**Weiblich n (%)**	**kg/m2 Mittelwert (SD)**	**EU n (%)**	**Rest der Welt n (%)**	**l Mittelwert (SD)**	**Mittelwert (SD)**
MEA112997 (DREAM)									
Placebo i.v.	155	46,4 (11,33)	58 (37)	97 (63)	28,3 (6,12)	72* (46)*	83* (54)*	1,90 (0,653)	57,5 (15,99)
Mepolizumab 75 mg i.v.	153	50,2 (10,84)	49 (32)	104 (68)	28,4 (5,97)	69* (45)*	84* (55)*	1,81 (0,637)	58,0 (15,86)

SD= Standard Deviation (Standardabweichung)
*eigene Berechnung
Quellen: ([34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012, Tabelle 5.06, Tabelle 5.10, Tabelle 5.18

Studie Behandlungsarm	**N**	**Dauer der Asthma Erkrankung**							**Eosinophilen-Spiegel im Blut zu Visite 1 oder in den 12 Monaten vor Screening**		
		<1 Jahr n (%)	**≥1 Jahr bis <5 Jahre n (%)**	**≥5 Jahre bis <10 Jahre n (%)**	**≥10 Jahre bis <15 Jahre n (%)**	**≥15 Jahre bis <20 Jahre n (%)**	**≥20 Jahre bis <25 Jahre n (%)**	**≥25 Jahre n (%)**	**≥300 Zellen/mcl n (%)**	**<300 Zellen/mcl n (%)**	**unbekannt**
MEA112997 (DREAM)											
Placebo i.v.	155	0	21 (14)	30 (19)	31 (20)	9 (6)	21 (14)	43 (28)	96 (62)	40 (26)	19 (12)
Mepolizumab 75 mg i.v.	153	0	20 (13)	23 (15)	24 (16)	20 (13)	22 (14)	44 (29)	85 (56)	43 (28)	25 (16)

mcl= Mikroliter
Quellen: ([34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012, Tabelle 5.15

Studie **Behandlungsarm**	**N**	**OCS-Gebrauch zu Baseline**						**Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening** **n (%)**				**ACQ-5 Mittelwert zu Baseline**	
MEA112997 (DREAM)		**n (%)**	**<7,5 mg/Tag n (%)**	**≥7,5–<15 mg/Tag n (%)**	**≥15–<30 mg/Tag n (%)**	**≥30 mg/Tag n (%)**	**Mittelwert (SD)**	**0**	**1**	**2**	**>2**	**n (%)**	**Mittelwert (SD)**
Placebo i.v.	155	45	8 (18)	19 (42)	10 (22)	8 (18)	16,4	0	1 (<1)	65 (42)	89 (57)	153 (99)	2,5 (1,08)
Mepolizumab 75 mg i.v.	153	46	8 (17)	18 (39)	12 (26)	8 (17)	17,2	0	0	70 (46)	83 (54)	150 (98)	2,2 (1,06)

SD= Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012, Tabelle 5.15, Tabelle 6.46

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

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

Die Exazerbationsdaten der Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) zeigten bereits nach 32 bzw. 24 Wochen eine deutliche Reduktion klinisch signifikanter Exazerbationen (52% bzw. 34%) im untersuchten Patientenkollektiv mit häufigen Exazerbationen.

Um die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation der MEA115588 (MENSA) und der MEA115575 (SIRIUS) aber auch auf Behandlungszeiträume von mindestens 52 Wochen zu untersuchen, wurde die MEA112997 (DREAM) herangezogen.

Bei der Studie MEA112997 (DREAM) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit 52-wöchiger Behandlungszeit. Dabei wurden die Patienten zu einer der folgenden Behandlungsarme randomisiert: Mepolizumab 75 mg i.v., Mepolizumab 250 mg i.v., Mepolizumab 750 mg i.v., Placebo i.v.. In der DREAM Studie wurde Mepolizumab ausschließlich intravenös verabreicht, wobei die 75 mg i.v. Dosierung sich als vergleichbar wirksam hinsichtlich des primären Ansatzpunktes von Mepolizumab, der Reduktion an Exazerbationen, wie die beiden höheren Dosierungen 250 und 750 mg Mepolizumab erwiesen hat ([168]Pavord et al. 2012; [34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012).

Die Studie MEA112997 (DREAM) ergab, dass das Auftreten und gleichzeitig auch die Reduktion von Exazerbationen durch Mepolizumab im eingeschlossenen Patientenkollektiv über die Zeit hinweg stabil gewesen ist. Dies verdeutlicht der annähernd lineare Kaplan-Meier Kurvenverlauf zum kumulativen Auftreten von Exazerbationen (Abbildung 4-56). Auch im Beobachtungszeitraum der 20 Wochen nach den ersten 32 Wochen änderte sich dies nicht ([168]Pavord et al. 2012). Somit stehen für die i.v. Applikation Exazerbationsdaten von 52 Wochen aus einer RCT zur Verfügung.

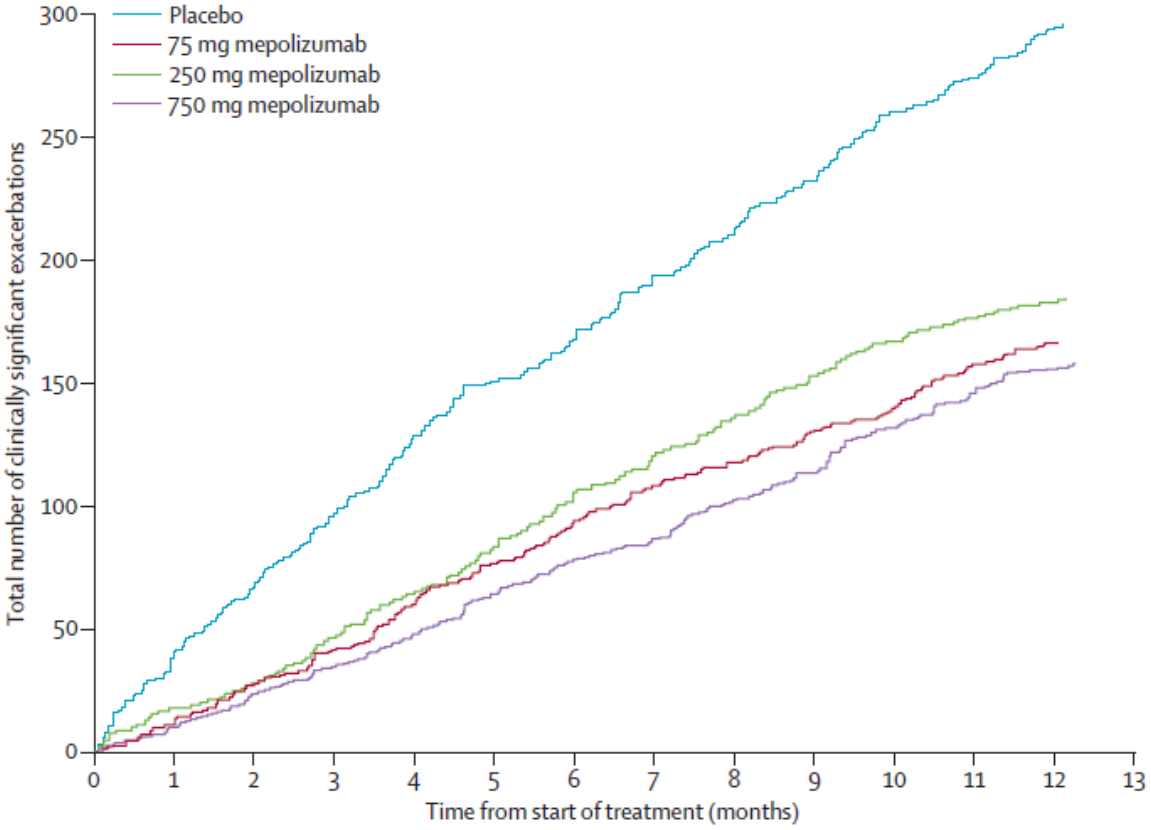


Abbildung 4-56: Kumulative Anzahl der Exazerbationen über die Zeit (MEA112997 (DREAM))

Auf Grund der leichteren Handhabung/Applikation einer subkutanen Formulierung im Praxisalltag sowohl für den Arzt als auch den Patienten wurde die Entscheidung getroffen, auf eine subkutane Formulierung umzustellen. Dafür wurde die Studie MEA114092 zur Pharmakokinetik und –dynamik mit verschiedenen Dosierungen (12,5/125/250 mg) von Mepolizumab s.c. und einer Dosierung (75 mg) i.v. durchgeführt, um an Hand der Senkung der Eosinophilenkonzentration im Blut die s.c. Dosierung zu ermitteln, die 75 mg i.v. entspricht. Dabei ergab sich eine Äquivalenz von 100 mg s.c. und 75 mg i.v. hinsichtlich der Reduktion der Eosinophilenzahlen im Blut ([169]GlaxoSmithKline (GSK) 2014). Zur Bestätigung der äquivalenten Wirksamkeit im Bezug auf den primären Ansatzpunkt von Mepolizumab, der Reduktion von Exazerbationen, hatte die Studie MEA115588 (MENSA) sowohl einen 100 mg s.c. Mepolizumab-Arm als auch einen 75 mg i.v. Mepolizumab-Arm. Die Vergleichbarkeit beider Formulierungen wurde gezeigt und die EMA Zulassung, die unter anderem auf der MEA115588 (MENSA) und der MEA112997 (DREAM) basiert, bestätigt dies ([170]European Medicines Agency (EMA) 2015; [4]GlaxoSmithKline (GSK) 2015 unter 5.1). Zudem war das Auftreten und gleichzeitig auch die Reduktion von Exazerbationen durch Mepolizumab (i.v. und s.c.) über die Zeit hinweg stabil, was der annähernd lineare Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve zum kumulativen Auftreten von Exazerbationen (Abbildung 4-57) verdeutlicht ([64]Ortega et al. 2014). Die Ergebnisse der Studie MEA115588 (MENSA) selbst belegen, dass der Effekt der Behandlung von Mepolizumab auf Exazerbationen auch

innerhalb eines kürzeren Zeitraums als 52 Wochen gezeigt werden konnte. Die etwa 50%ige Reduktion der Exazerbationen unter Mepolizumabbehandlung war vergleichbar mit den Ergebnissen der 52-wöchigen Studie MEA112997 (DREAM) ([64]Ortega et al. 2014; [168]Pavord et al. 2012).

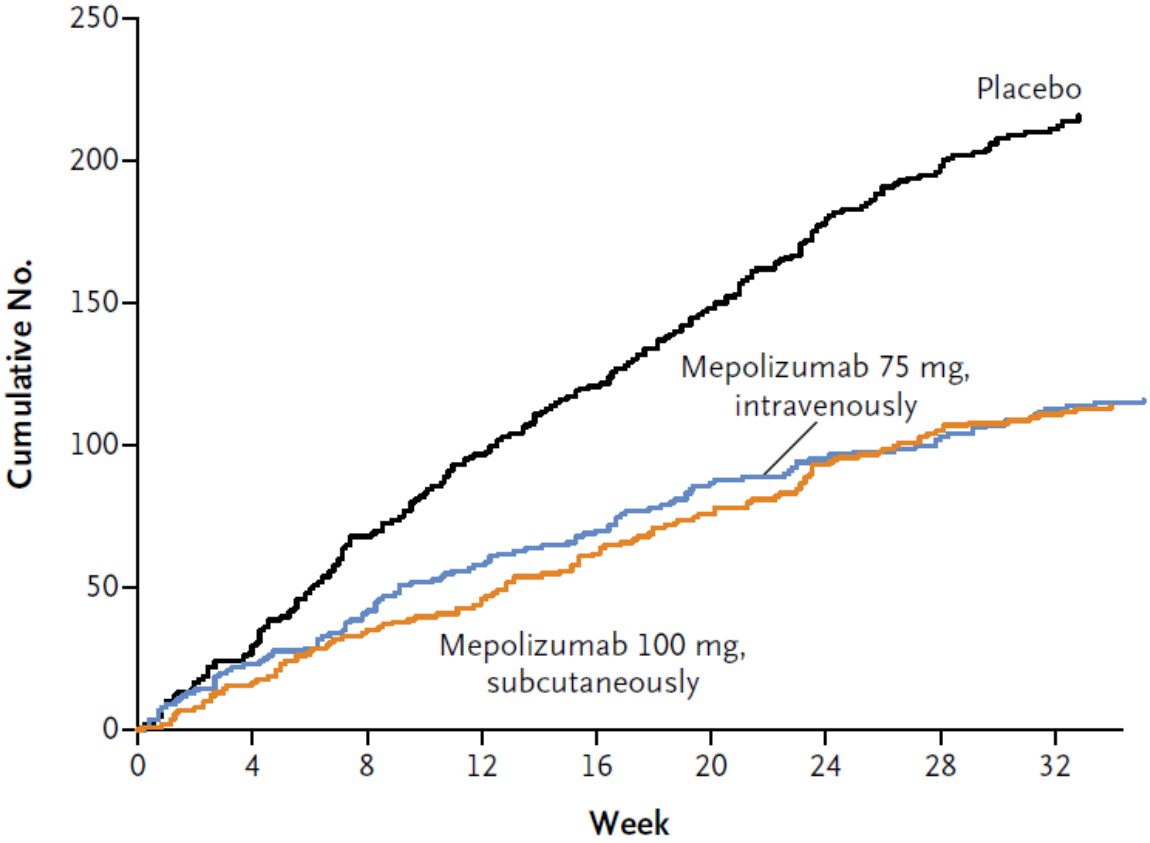


Abbildung 4-57 Kumulative Anzahl an Asthmaexazerbationen über die Zeit (MEA115588 (MENSA))

Auch in der 24-wöchigen Studie MEA115575 (SIRIUS) zeigt sich im annähernd linearen Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-58) zum kumulativen Auftreten von Exazerbationen über die Zeit eine konstante Exazerbationshäufigkeit und eine stabile Reduktion der Exazerbationen durch Mepolizumab.

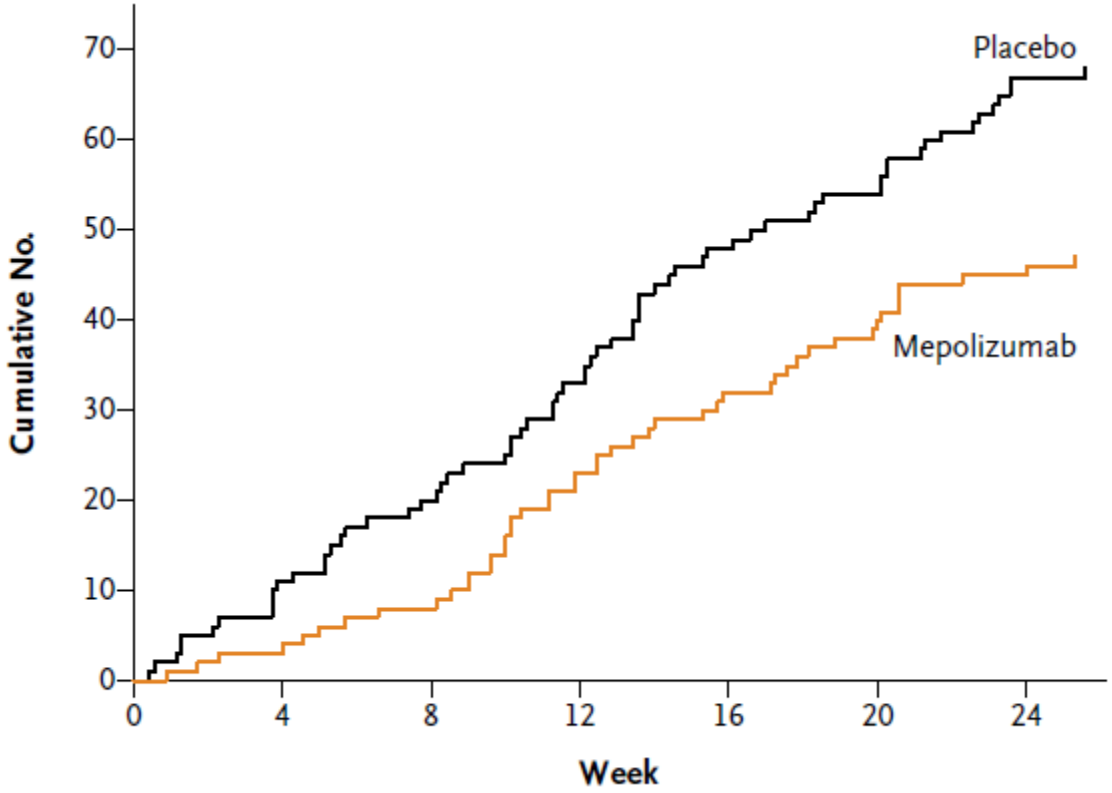


Abbildung 4-58: Kumulative Anzahl an Asthmaexazerbationen über die Zeit (MEA115575 (SIRIUS))

Zudem ergab eine Nachuntersuchung der Studie MEA112997 (DREAM), dass Exazerbationen im untersuchten schweren eosinophilen Asthma Patientenkollektiv zwar vermehrt in den Wintermonaten auftreten, saisonale Effekte jedoch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Mepolizumab haben (Abbildung 4-59). Auch aus diesem Grund erscheint eine Studiendauer von weniger als einem Jahr ausreichend zur Beurteilung der Reduktion von Exazerbationen durch Mepolizumab ([171]Ortega et al. 2014). Beides (keine Veränderung der Exazerbationen über die Zeit und keine saisonalen Effekte auf das Ansprechen von Mepolizumab) wurde auch in einer kleineren Studie der Phase II gezeigt ([172]Haldar et al. 2009).

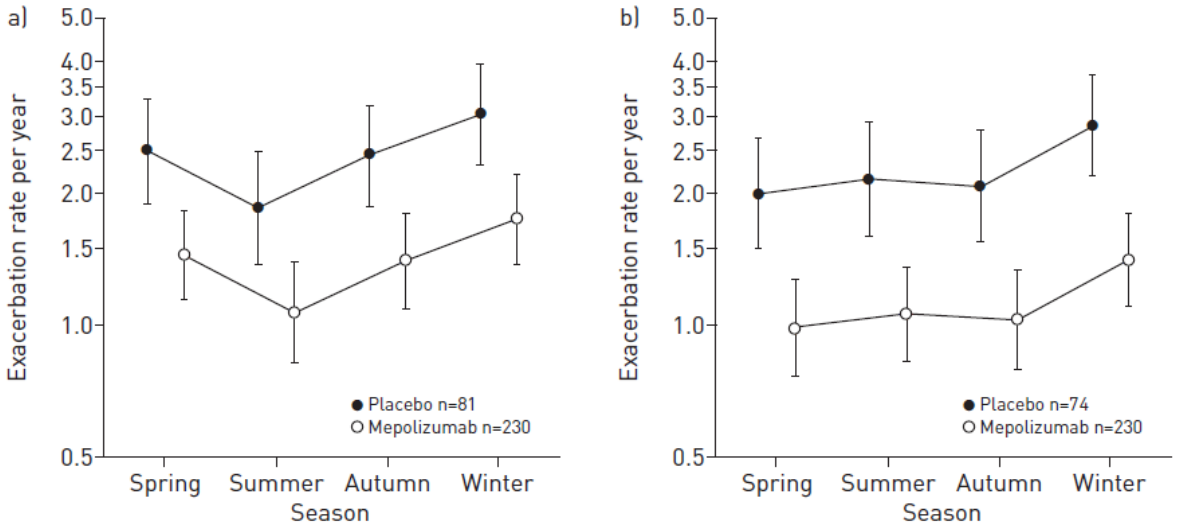


Abbildung 4-59: Effekt von Mepolizumab auf Exazerbationsraten über die Zeit a) atopische schwere refraktäre eosinophile Asthmapatienten (IgE) b) schwere refraktäre eosinophile Asthmapatienten ([171]Ortega et al. 2014)

Des Weiteren beinhaltet das Patientenkollektiv der MEA115588 (MENSA) Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die mindestens 2 klinisch signifikante Exazerbationen im letzten Jahr als Einschlusskriterium erfüllen mussten. Bei Baseline zeigte sich im Mittel sogar eine Rate von 3,6 klinisch signifikanten Exazerbation im Jahr vor Studienbeginn. Daher waren die Exazerbationsraten vor Studienbeginn ausreichend hoch, um auch in einer 32-wöchigen Studie Effekte nachweisen zu können. Überdies wurde die Studie sowohl auf der nördlichen als auch der südlichen Hemisphäre durchgeführt, so dass mögliche saisonale Einflüsse hinsichtlich des Auftretens von Exazerbationen minimiert werden konnten. Aus den genannten Gründen wurde eine Dauer von 32 Wochen zur Beurteilung des Effekts von Mepolizumab auf die Exazerbationsrate für die Studie MEA118855 (MENSA) als ausreichend erachtet. Bei der Fallzahlplanung wurde dabei von einer Reduktion der Exazerbations-Jahresrate um mindestens 40% (von 2,4 auf 1,44) und einer Power von mehr als 90% ausgegangen ([64]Ortega et al. 2014). Das resultierende Studiendesign wurde hinsichtlich der Dauer und der Fallzahl auch von der FDA anerkannt, sofern eine Gleichwertigkeit der beiden Formulierungen und auch des in DREAM beobachteten Effekts auf die Exazerbationen besteht ([173]Food and Drug Administration (FDA) 2012). Diese Gleichwertigkeit zeigen die Ergebnisse von MEA 112997 (DREAM) und MEA11588 (MENSA) ([168]Pavord et al. 2012; [64]Ortega et al. 2014). Zudem erfolgte die Zulassung von Mepolizumab 100 mg s.c. in Europa basierend auf den beiden Studien zur Reduktion von Exazerbationen MEA112997 (DREAM) und MEA115588(MENSA) was die Gleichwertigkeit der subkutanen bzw. intravenösen Applikation bestätigt ([170]European Medicines Agency (EMA) 2015).

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.3.1.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene - MEA112997 (DREAM)

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 4-280: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MEA112997 (DREAM)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MEA112997 (DREAM) ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Dosierungsstudie mit parallelen Gruppen. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte und das behandelnde Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

4.3.2.3.3.2 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen - MEA112997 (DREAM)

4.3.2.3.3.2.1 Asthma Exazerbationen (Jahresrate) – weitere Untersuchungen - MEA112997 (DREAM)

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

Tabelle 4-281: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
MEA112997 (DREAM)	Eine klinisch signifikante Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, und/oder einen Krankenhausaufenthalt und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (i.v. oder orale) von mindestens 3 Tagen ist hier für alle Studienteilnehmer erforderlich. Bei Studienteilnehmern die dauerhaft mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, ist eine Behandlung mit mindestens der doppelten Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis für mindesten 3 Tage Voraussetzung. Klinisch signifikante Exazerbationen wurden durch den Prüfarzt im eCRF dokumentiert und mit Hilfe des eDiary verifiziert, um zu bestätigen, dass eine Exazerbation mit folgenden Parametern assoziiert war: • Abfall des morgendlichen Peak-Flow-Werts • Erhöhter Gebrauch von Notfallmedikation • Vermehrtes nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen für die Notfallmedikation benötigt wird Falls eine klinisch signifikante Exazerbation nicht mit mindestens einem der aufgeführten Parameter in Verbindung gebracht werden konnte, wurde diese nicht als eine im Studienprotokoll definierten Exazerbation bezeichnet, sondern als vom Prüfarzt definierte Exazerbation. In der Analyse wurden alle klinisch signifikanten Exazerbationen, die zwischen Baseline und Woche 52 auftraten, berücksichtigt. Falls zwei Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt: • Klinisch signifikante Exazerbationen • Klinisch signifikante Exazerbationen die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern • Klinisch signifikante Exazerbationen die Hospitalisierung erfordern Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-282: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen (Jahresrate)- Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEA112997 (DREAM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für die Analyse des Endpunktes Häufigkeit klinisch signifikanter Exazerbationen (Jahresrate) in der Studie MEA112997 (DREAM) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial

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.

Tabelle 4-283: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) – ITT-Population**		
		Placebo	**Mepolizumab 75 mg i.v.**
MEA112997 (DREAM)	**N**	155	153
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52	
Klinisch signifikante Exazerbationen			
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	104 (67)	70 (46)
	Anzahl der Ereignisse, n	288	155
	Exazerbation Jahresrate	2,40	1,24
	Rate Ratio	0,52	
	95% Konfidenzintervall	(0,39, 0,69)	
	p-Wert [2]	<0,001	
Asthma Exazerbationen die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern			
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	27 (17)	15 (10)
	Anzahl der Ereignisse, n	44	19
	Exazerbation Jahresrate	0,43	0,17
	Rate Ratio	0,40	
	95% Konfidenzintervall	(0,19; 0,81)	

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) – ITT-Population**		
		Placebo	**Mepolizumab 75 mg i.v.**
	p-Wert	0,011	
Asthma Exazerbationen die Hospitalisierung erfordern			
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	17 (11)	12 (8)
	Anzahl der Ereignisse, n	27	15
	Exazerbation Jahresrate	0,18	0,11
	Rate Ratio	0,61	
	95% Konfidenzintervall	(0,28; 1,33)	
	p-Wert	0,214	
	statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, OCS-Gebrauch zu Baseline (OCS vs. kein OCS), Region, Exazerbationen im Jahr vor Studienteilnahme (als ordinale Variable), FEV_1 Normwert zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer Exazerbation [2] Der p-Wert wird bei Adjustierung für multiples Testen in der Studienauswertung als signifikant betrachtet.	
Quellen:([34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012,Tabelle 6.01, Tabelle 6.02, Tabelle 6.25, Tabelle 6.26, Tabelle 6.28, Tabelle 6.29, Tabelle 6.80			

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Weitere Details sind im Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Ergebnis der Sensitivitätsanalyse – MEA112997 (DREAM)

Für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen wurden folgende Sensitivitätsanalysen im Analyseplan der Studie MEA112997 (DREAM) ([38]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) geplant und im Studienbericht ([34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) dargestellt:

1. Analyse basierend auf den Daten der Per Protocol Population
2. Analyse basierend auf den Daten der „ as treated“ Population
3. Alternative statistische Modelle
   3.1. Poisson Regression
   3.2. Andersen-Gill Modell
4. Analyse der ITT-Population unter Ausschluss des Studienzentrums 067912

Weitere Einzelheiten zu den Sensitivtätsanalysen finden sich im Abschnitt 4.2.5.4.

zu 1.) In der Analyse basierend auf den Daten der Per Protocol Population wurden ähnliche Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt.

zu 2.) In der Analyse basierend auf den Daten der „ as treated“ Population wurden identische Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt, da sich die ITT-Population und die „as treated“ Population nicht unterscheiden.

zu 3.1.) Unter Verwendung des Poisson Modells wurden ähnliche Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt.

zu 3.2.) Unter Verwendung des Andersen-Gill Modells wurde folgende Hazard Ratios erzielt:

- Mepolizumab 75 mg i.v. vs. Placebo: 0,52 (95% KI 0,39; 0,68; p<0,001)
- Mepolizumab 250 mg i.v. vs. Placebo: 0,61 (95% KI 0,48; 0,78; p<0,001)
- Mepolizumab 750 mg i.v. vs. Placebo: 0,50 (95% KI 0,38; 0,66; p<0,001)

zu 4.) In der Analyse basierend auf den Daten der ITT-Population unter Ausschluss des Studienzentrums 067912 wurden ähnliche Ergebnisse, wie in der primären Analyse, erzielt.

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

4.3.2.3.3.2.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen - MEA112997 (DREAM)

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Die MEA112997 (DREAM) wird auf Grund ihrer Studiendauer als weitere Untersuchung aufgeführt, die die Bewertung des Zusatznutzens von Mepolizumab unterstützen soll. Da in diesem Zusammenhang eine Untersuchung auf Effektmodifikatoren nicht relevant ist, wurden keine Subgruppen im Dossier dargestellt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Überblick über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Mepolizumab 100 mg s.c. umfasst auch Omalizumab, das bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie, Bestandteil einer patientenindividuellen Therapieeskalation sein kann.

Omalizumab, ein monoklonaler Antikörper, der als Zusatztherapie bei Patienten mit schwerem Asthma angewendet werden kann, war in den zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen randomisierten kontrollierten Studien als Bestandteil der bestehenden Asthmatherapie aus medizinischen Gründen ausgeschlossen (siehe 3.1 zu 6. „Ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas: Omalizumab“). Damit liegen aus diesen Studien keine Daten vor, die einen direkten Vergleich dieser beiden Therapien ermöglichen würden.

Aus diesem Grund wurde ein adjustierter indirekter Behandlungsvergleich (ITC) durchgeführt, um Mepolizumab 100 mg s.c. auch mit dem Wirkstoff Omalizumab zu vergleichen.

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurden eine Mepolizumab-Studie und drei Omalizumab-Studien identifiziert. Allerdings konnte lediglich für die eingeschlossene Mepolizumab Studie MEA115588 (MENSA) eine IgE-Teilpopulation von Patienten, die die Kriterien sowohl für Mepolizumab als auch für Omalizumab erfüllen, ausgewertet werden. Für die drei ausgewählten Omalizumab-Studien lagen nur die publizierten Daten vor; diese Patientenpopulation erfüllt lediglich die Kriterien für eine Behandlung mit Omalizumab und nicht die zusätzlichen Kriterien für eine Behandlung mit Mepolizumab. Insgesamt wurde somit die maximal verfügbare Evidenz für den adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt.

Bei den Endpunkten, für die Daten sowohl in der Mepolizumab-Studie als auch in mindestens einer Omalizumab-Studie vorlagen, zeigte sich folgendes Bild: Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mepolizumab und Omalizumab für die Endpunkte Mortalität, unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse vor. Für den Endpunkt „Asthma Exazerbationen (Rate), die eine Hospitalisierung erfordern“ war der indirekte Vergleich wegen zu geringer Fallzahlen in der IgE-Teilpopulation der MENSA-Studie nicht durchführbar. Die korrespondierende Sensitivitätsanalyse auf Basis der Gesamtpopulation der MENSA zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mepolizumab und Omalizumab. Bei den beiden Endpunkten „Asthma Exazerbationen (Rate) – klinisch signifikante Exazerbationen“ und „Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter ($p<0,05$) Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten dieses Gesamtbild.

Tabelle 4-284: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - IgE-Teilpopulation

Endpunkt	**Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
Mortalität				
Tödliches UE	NBB	NBB	-	
	0,99[2] (0,01; 88,90)	0,997[2]	-	
Morbidität				
Asthma Exazerbationen (AEx)				
AEx (Jahresrate) - klinisch signifikante Exazerbationen	0,537 (0,304; 0,948)	0,032	Gering	Anhaltspunkt
AEx (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern	NBB	NBB	-	
	0,659[2] (0,153; 2,839)	0,576[2]	-	
Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	0,90 (0,72; 1,13)	0,360	-	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,44 (0,12; 1,66)	0,227	-	
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,07 (0,0; 1,83)	0,112	-	
	-7,0[3] (-13,6; -0,4)	0,038[3]	Gering	Anhaltspunkt

NE=nicht erhoben

1: Relatives Risiko (falls nichts anderes angegeben)

2: Ergebnis aus der Sensitivitätsanalyse.

3: Absolute Risikoreduktion

Quellen: ([140]GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabelle 1; [139]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.4; [141]GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabelle 1.4; [70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 31.098; [143]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 2.4; [144]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.4; [146]GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabelle 1.4; [148]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) Tabelle 1.4)

Überblick über die Ergebnisse weiterer Untersuchungen

Die Exazerbationsdaten der Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) zeigten bereits nach 32 bzw. 24 Wochen eine deutliche Reduktion klinisch signifikanter

Exazerbationen (52% bzw. 34%) im untersuchten Patientenkollektiv mit häufigen Exazerbationen (siehe 4.3.1.3.1).

Um die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation der MEA115588 (MENSA) und der MEA115575 (SIRIUS) auch auf Behandlungszeiträume von mindestens 52 Wochen zu untersuchen, wurden zwei weitere Studien, die MEA115661 und die MEA112997 (DREAM), herangezogen.

In der MEA115661 zeigte sich eine über die Zeit stabile Exazerbationshäufigkeit bei Patienten, die vor der MEA115661 bereits Mepolizumab erhalten haben und auch bei Patienten, die vorher zum Placebo-Arm randomisiert wurden, stabilisierte sich die Exazerbationshäufigkeit nach der anfänglichen erwarteten Senkung ([37]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Kapitel 7.1.2). Somit stehen für Patienten, die in den Vorgängerstudien bereits zu Mepolizumab randomisiert wurden, Daten zu einem stabilen, Behandlungseffekt auf Exazerbationen der s.c. Applikation von bis zu 84 Wochen zur Verfügung (siehe Kapitel 4.3.2.3.2)

Die Studie MEA112997 (DREAM) ergab, dass das Auftreten und gleichzeitig auch die Reduktion von Exazerbationen durch Mepolizumab im eingeschlossenen Patientenkollektiv über die Zeit hinweg stabil gewesen ist. Auch im Beobachtungszeitraum der 20 Wochen nach den ersten 32 Wochen änderte sich dies nicht ([168]Pavord et al. 2012). Somit stehen für die i.v. Applikation Exazerbationsdaten von 52 Wochen aus einem RCT zur Verfügung. Die Vergleichbarkeit beider Formulierungen i.v. und s.c. wurde gezeigt (siehe Kapitel 4.3.2.3.3).

Effekte einer Medikation auf die Senkung von Exazerbationen können aber auch in kürzeren Studien nachgewiesen werden. Die Senkung von Exazerbationen ist vom Risiko einer Exazerbation abhängig. Bei allen Asthmaschweregraden können Exazerbationen zwar auftreten, das Risiko steigt jedoch mit dem Schweregrad der Erkrankung. Exazerbationen in der Vergangenheit (≥1 schwere Exazerbation im letzten Jahr) gelten allgemein neben anderen Faktoren wie eine dauerhafte Obstruktion oder Bluteosinophilen als Risikofaktor für zukünftige Exazerbationen. Saisonale Effekte (Allergiezeit, Infektzeit) können Einfluss auf das Auftreten von Exazerbationen haben. ([1]Global Initiative for Asthma (GINA) 2015). Daher besteht für Asthmastudien, die den Effekt einer Medikation auf Exazerbationen untersuchen, die allgemeine Empfehlung einer ausreichend langen Studiendauer, die alle Jahreszeiten abdecken sollte. Bei mildem Asthma sollten zudem auf Grund des unter Umständen zu geringen Ereignissraten andere Endpunkte gewählt werden ([13]European Medicines Agency (EMA) 2013). Diese Empfehlungen vom Juni 2013 bestanden jedoch bei Studienbeginn der MEA115588 (MENSA) im Oktober 2012 noch nicht. In der damals gültigen EMA guideline wurde eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten für den Endpunkt Exazerbationen empfohlen ([174]European Medicines Agency (EMA) 2002). Im Mai 2016 wird zudem die neu beschlossene *EMA Guideline on the Clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma* in Kraft treten, die das Kriterium für die Studiendauer zur Erhebung von Exazerbationen abschwächt und lediglich eine Empfehlung für eine Studiendauer von einem Jahr ausspricht. Im Gegensatz zu der Draft Guidance sollte die Studiendauer in Abhängigkeit vom untersuchten Wirkstoffs und vom Schweregrad der Patienten gewählt werden ([175]European

Medicines Agency (EMA) 2015). Mit 32 Wochen erfüllte die Exazerbationsstudie MEA115588 (MENSA) damit die damaligen Empfehlungen einer Studiendauer von mindestens 6 Monaten. Zusätzlich berücksichtigt das IQWiG in seiner Bewertung „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale“ Studien mit einer Mindestdauer von 12 Wochen ([17]Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008).

Aus den genannten Gründen wurde eine Dauer von 32 Wochen zur Beurteilung des Effekts von Mepolizumab auf die Exazerbationsrate für die Studie MEA118855 (MENSA) als ausreichend erachtet.

In der folgenden Tabelle sind die relevanten Ergebnisse zu den jeweiligen Studien zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 4-285: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen in den Studien MEA115588 (MENSA), MEA112997 (DREAM), MEA115561

Studie **Dauer** **Population**	**MEA115661** **52 Wochen** **AT Population**			**MEA115588 MENSA** **32 Wochen** **ITT-Population**			**MEA112997 DREAM** **52 Wochen**	
Behandlung Fallzahl	Mepolizumab 100 mg s.c.							
	Vorher Placebo n=237	Vorher Mepo n=414	Gesamt n=651	Mepolizumab 100 mg s.c. n=194	Placebo n=191	Mepolizumab 75 mg i.v. n=191	Mepolizumab 75 mg i.v. n=153	Placebo n=155
Jahresrate 95% KI	0,99 (0,83; 1,18)	0,90 (0,78; 1,04)	0,93 (0,83; 1,04)	0,83 NB	1,74 NB	0,93 NB	1,24 NB	2,40 NB
Rate Ratio vs. Placebo 95% KI P-Wert	NBB	NBB	NBB	0,53 (0,40; 0,72) P<0,001	-	0,47 (0,35; 0,64) P<0,001	0,52 (0,39; 0,69) P<0,001	-
NBB=nicht berechenbar, NB=nicht berechnet, Mepo=Mepolizumab								

Der in der MENSA beobachtete 32-wöchige Therapieeffekt von Mepolizumab 75 mg i.v. (Rate Ratio: 0,53) konnte durch die 52-wöchige DREAM-Studie bestätigt werden (Rate Ratio: 0,52). Die Placebo-Jahresrate der Exazerbationen aus der MENSA-Studie (1,74 bei Studienende) wird durch die 52-wöchige Gabe von Mepolizumab in der MEA115661 auf 0,99 reduziert. Bei Patienten, die in der MENSA-Studie zu Mepolizumab 100 mg s.c. randomisiert wurden, zeigte sich eine Jahresrate von 0,83 – diese wurde durch die 52-wöchige Verlängerung auf bis zu 84 Wochen Therapie im Wesentlichen beibehalten (0,90). Insgesamt zeigte sich bei allen Patienten der MEA115661 eine Jahresrate von 0,93, die deutlich geringer

ist als die Placebo-Jahresraten von 1,74 (MENSA) ([64]Ortega et al. 2014). bzw. 2,40 bei DREAM waren ([168]Pavord et al. 2012).

Somit zeigt sich über unterschiedliche Beobachtungszeiträume ein vergleichbarer Therapieeffekt.

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 4.3.1.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens im direkten Vergleich von Mepolizumab gegenüber der ZVT (ohne Omalizumab) wurden zwei RCTs (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die Studiendaten sind aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation und den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma repräsentativ und erlauben somit eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Studiendauer der ausgewählten RCTs beträgt 24 bzw. 32 Wochen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Desweiteren wurde für Patienten, bei denen sowohl eine Therapie mit Mepolizumab als auch mit Omalizumab in Frage kommt (IgE-Teilpopulation), der Zusatznutzen im Vergleich zu einem Bestandteil der ZVT (Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA) auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs abgeleitet. Dazu wurden insgesamt 4 RCTs (Evidenzstufe 1b) herangezogen: eine Mepolizumab-Studie und drei Omalizumab-Studien. Die Mepolizumab-Studiendaten sind aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte für die zu bewertende Indikation und den deutschen Versorgungsalltag von erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma repräsentativ und erlauben somit eine valide Beurteilung des Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels. Die Omalizumab-Studiendaten sind aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte für den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas wegen des Therapiehinweises für Omalizumab (der in den publizierten Studien keine Anwendung fand) nur bedingt repräsentativ und erlauben jedoch eine Beurteilung des Nutzens von Omalizumab. Allerdings konnte lediglich für die eingeschlossene Mepolizumab Studie MEA115588 (MENSA) eine IgE-Teilpopulation von Patienten, die die Kriterien für einen therapeutischen Einsatz sowohl für Mepolizumab als auch für Omalizumab erfüllen, ausgewertet werden. Für

die drei ausgewählten Omalizumab-Studien lagen nur die publizierten Daten vor; diese Patientenpopulation erfüllt jedoch lediglich die Kriterien für eine Behandlung mit Omalizumab und nicht die zusätzlichen Kriterien für eine Behandlung mit Mepolizumab. Insgesamt wurde die höchst mögliche und verfügbare Evidenz für den indirekten Vergleich berücksichtigt.

Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation von den beiden pivotalen Studien (mit Behandlungsdauern von 32 bzw. 24 Wochen) auf Behandlungszeiträume von mindestens 52 Wochen zu untersuchen, wurden zwei weitere Studien herangezogen. Dabei handelt es sich um eine RCT der Evidenzstufe Ib (MEA112997 (DREAM)) sowie um eine multizentrische, unverblindete, Verlängerungsstudie von zwei RCTs (MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS)) der Evidenzstufe IIa (MEA115661).

Die Aussagekraft der oben genannten RCTs ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der ZVT (ohne Omalizumab) uneingeschränkt geeignet.

Die Aussagekraft der für die Übertragbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation herangezogenen unverblindeten Verlängerungsstudie ist geringer als die der RCTs der Evidenzstufe Ib. Bei der Bewertung der Aussagekraft des adjustierten indirekten Vergleichs von Mepolizumab zu Omalizumab sind die oben beschriebenen Limitationen zu berücksichtigen.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung von Mepolizumab damit als hoch einzustufen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.2 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.

Tabelle 4-286: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo[1] in der ITT-ZVT-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Gesamtpopulation

Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
Mortalität				
Tödliches UE	MENSA (RR): NBB SIRIUS (RR): NBB	NBB NBB	-	-
Morbidität				
AsthmaExazerbationen (AEx)				
AEx (Jahresrate) - klinisch signifikante Exazerbationen	MENSA (RR): 0,48 (0,35; 0,65) SIRIUS (RR): 0,66 (0,45; 0,96)	<0,001 0,030	Beträchtlich	Beleg
AEx (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	MENSA (RR): 0,41 (0,18; 0,94) SIRIUS (RR): 0,34 (0,09; 1,37)	0,035 0,131	Gering	Hinweis
AEx (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern	MENSA (RR): 0,36 (0,10; 1,23) SIRIUS (RR):	0,103 NBB	-	

Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
	NBB			
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - klinisch signifikanten Exazerbation	MENSA (HR): 0,44 (0,32; 0,61) SIRIUS (HR): 0,46 (0,29; 0,75)	<0,001 0,002	Erheblich	Beleg
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	MENSA (HR): 0,38 (0,18; 0,81) SIRIUS (HR): 0,38 (0,10; 1,48)	0,012 0,165	Beträchtlich	Hinweis
AEx (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern	MENSA (HR): 0,35 (0,12; 1,07) SIRIUS: NBB	0,065 NBB	-	-
OCS-Reduktion				
Prozentuale OCS-Reduktion	MENSA: NE SIRIUS (OR): 2,52 (1,31; 4,83)	0,006	Beträchtlich	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 5 mg/Tag	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,71 (1,13; 2,58)	0,008	Beträchtlich	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 50-100%	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,63 (1,09; 2,44)	0,014	Gering	Hinweis
OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 100%	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,94 (0,70; 5,37)	0,191	-	-

Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
Notfallmedikation				
Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)	MENSA (MD): -0,1 (-0,6; 0,3) SIRIUS (MD): 0,0 (-0,7; 0,8)	0,546 0,917	-	-
Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)	MENSA (MD): -0,1 (-0,2; 0,0) SIRIUS (MD): 0,0 (-0,2; 0,3)	0,062 0,737	-	-
Asthma Symptom Score	MENSA (MD): -0,3 (-0,5; 0,0) SIRIUS (MD): -0,3 (-0,6; 0,1)	0,019 0,119	Gering	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
SGRQ	MENSA (RR): 1,33 (1,12; 1,57) SIRIUS (RR): 1,37 (0,96; 1,95)	<0,001 0,081	Beträchtlich	Hinweis
ACQ-5	MENSA (RR): 1,32 (1,07; 1,62) SIRIUS (RR): 1,51 (0,93; 2,45)	0,009 0,089	Gering	Hinweis
MOS-Schlafskala	MENSA: NE SIRIUS (RR): 1,78 (0,96; 3,29)	0,059	-	-
BDI-II	MENSA (MD): 0,0 (-1,5; 1,4)	0,986	-	-

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
	SIRIUS (MD): 0,3 (-1,5; 2,2)	0,717		
Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	MENSA (RR): 0,93 (0,84; 1,03) SIRIUS (RR): 0,89 (0,78; 1,01)	0,158 0,080	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	MENSA (RR): 0,60 (0,32; 1,10) SIRIUS (RR): 0,08 (0,01; 0,60)	0,094 0,001	Erheblich	Hinweis
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	MENSA (RR): 0,24 (0,03; 2,12) SIRIUS (RR): 0,97 (0,14; 6,68)	0,161 0,975	-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse[2]				
Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle	MENSA (RR): 1,34 (0,61; 2,94) SIRIUS (RR): 1,70 (0,52; 5,53)	0,464 0,372	-	-
Infektionen	MENSA (RR): 0,85 (0,71; 1,02) SIRIUS (RR): 0,89 (0,65; 1,22)	0,077 0,477	-	-
Neoplasien	MENSA (RR): 0,38 (0,08; 1,95) SIRIUS (RR): NBB	0,228 0,075	-	-
Herzerkrankungen	MENSA (RR):	0,949	-	-

Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
	0,96 (0,24; 3,77) SIRIUS (RR): 0,65 (0,11; 3,75)	 0,624		

NE=nicht erhoben, NBB=nicht berechenbar, RR=Relatives Risiko; MD=Mittelwertdifferenz

[1] jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT (siehe Kapitel 1.4 bzw. 3.1)

[2] weitere Details zu dieser Endpunktkategorie: s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10

Quellen: ([70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabellen 31.002, 31.003, 31.004, 31.005, 31.007, 31.009, 31.014, 31.016, 31.018, 31.020, 32.002, 33.001, 33.003
([71]GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabellen 31.005, 31.008, 31.010, 31.012, 31.014, 31.015, 31.016, 31.017, 31.019, 31.021, 31.026, 31.028, 31.030, 31.032, 32.002, 32.004, 33.001, 33.003

Im direkten Vergleich von Mepolizumab zur ZVT (Gesamtpopulation), zeigte sich in den beiden herangezogenen Studien folgendes Bild für die insgesamt 34 betrachteten patientenrelevanten Endpunkte:

Bei insgesamt 23 patientenrelevanten Endpunkten wurde in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Dies betrifft folgende Endpunkte:

- Mortalität
- Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die eine Hospitalisierung erfordern
- Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), die eine Hospitalisierung erfordern
- OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 100% (wurde nur in einer Studie erhoben)
- Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)
- Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)
- MOS-Schlafskala (wurde nur in einer Studie erhoben)
- BDI-II
- Unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (in der obigen Tabelle werden nur Ereignisse aus der ersten Hierarchieebene dargestellt, also z.B. nur die kombinierte Analyse für systemische/lokale Reaktionen und nicht sie separate Analyse für systemische Reaktionen, lokale Reaktionen und Anaphylaxie):

- Systemische/lokale Reaktionen
  - Systemische Reaktionen
  - Lokale Reaktionen
  - Anaphylaxie
- Infektionen
  - Schwere Infektionen
  - Opportunistische Infektionen
- Neoplasien
  - Malignome
- Herzerkrankungen
  - Schwere Herzerkrankungen
  - Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse
  - Schwere ischämische Ereignisse

Bei folgenden 11 patientenrelevanten Endpunkten wurden statistisch signifikante Unterschiede in mindestens einer Studie beobachtet. In allen Fällen lag ein Unterschied zugunsten von Mepolizumab vor:

- Asthma Exazerbationen (Jahresrate), klinisch signifikante Exazerbationen
- Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
- Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), klinisch signifikante Exazerbationen
- Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern

- Prozentuale OCS-Reduktion
- OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 5 mg/Tag
- OCS-Reduktion Responder: Reduktion um 50-100%

- Asthma Symptom Score
- SGRQ
- ACQ-5
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Weitere Details zum Ausmaß des Zusatznutzens sind in der obigen Tabelle dargestellt.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikationen durch die untersuchten Subgruppen.

Aus der Gesamtschau dieser Ergebnisse resultiert ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Tabelle 4-287: Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Omalizumab - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - IgE-Teilpopulation

Endpunkt	**Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Aussage-sicherheit**
Mortalität				
Tödliches UE	NBB	NBB	-	
Tödliches UE[2]	0,99[2] (0,01; 88,90)	0,997[2]	-	
Morbidität				
AsthmaExazerbationen (AEx)				
AEx (Jahresrate) - klinisch signifikante Exazerbationen	0,537 (0,304; 0,948)	0,032	Gering	Anhaltspunkt
AEx (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern	NBB	NBB	-	
	0,659[2] (0,153; 2,839)	0,576[2]	-	
Nebenwirkungen				
Unerwünschte Ereignisse	0,90 (0,72; 1,13)	0,360	-	

Endpunkt	Effektschätzer[1] (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Aussage-sicherheit
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,44 (0,12; 1,66)	0,227	-	
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,07 (0,0; 1,83)	0,112	-	
	-7,0[3] (-13,6; -0,4)	0,038[3]	Gering	Anhaltspunkt

NE=nicht erhoben

1: Relatives Risiko (falls nichts anderes angegeben)

2: Ergebnis aus der Sensitivitätsanalyse

3: Absolute Risikoreduktion

Quellen: ([140]GlaxoSmithKline (GSK) 2015 Tabelle 1; [139]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.4; [141]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.4; [70]GlaxoSmithKline (GSK) 2015) Tabelle 31.098; [143]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 2.4; [144]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.4; [146]GlaxoSmithKline (GSK) 2015, Tabelle 1.4; [148]GlaxoSmithKline (GSK) 2015), Tabelle 1.4)

Im adjustierten indirekten Vergleich von Mepolizumab zu Omalizumab (IgE-Teilpopulation) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Endpunkte Mortalität, „Asthma Exazerbationen (Rate), die eine Hospitalisierung erfordern“, unerwünschte Ereignisse sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Bei den beiden Endpunkten „Asthma Exazerbationen (Rate) – klinisch signifikante Exazerbationen“ und „Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter ($p<0,05$) Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab. Aufgrund der limitierten Aussagekraft des indirekten Vergleichs resultiert aus diesen Analysen ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von Mepolizumab im Vergleich zu Omalizumab.

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 4.3.1.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 0 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.

Bei der Ableitung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens auf Ebene der Patientengruppen ist zu beachten, dass die vom G-BA festgelegte ZVT für unterschiedliche Patientengruppen unterschiedliche Komponenten beinhaltet. Daher wird im Folgenden auf die

Patientengruppen eingegangen, die sich aus der ZVT ergeben. Weitere Einzelheiten zur Anwendung der ZVT innerhalb dieses Dossiers wurden bereits im Abschnitt 3.1 ausgeführt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten ist:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium oder ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie. ([5]Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Gemäß dieser Festlegung ergeben sich für die durch die Zulassung von Mepolizumab abgedeckte Gesamtpopulation aller erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma zunächst die folgenden zwei komplementären Patientengruppen:

1. Patienten ohne IgE- vermittelte Pathogenese des Asthmas

2. Patienten mit IgE- vermittelte Pathogenese des Asthmas

Für die <u>Patienten ohne IgE- vermittelte Pathogenese des Asthmas</u> ist somit folgende ZVT-Komponente relevant: *„eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium.“*

Für die <u>Patienten mit IgE- vermittelter Pathogenese des Asthmas</u> lautet die relevante ZVT-Komponente: *„ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.“*

Für diese Patientengruppe weist der G-BA in seiner Begründung für die Auswahl der ZVT noch auf folgende Punkte hin:

„Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen.“

„Des Weiteren erläutert die Geschäftsstelle, dass aus der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie („oder ggf. Omalizumab“) hervorgeht, dass die zusätzliche Gabe von Omalizumab bei Patienten, die gemäß Fachinformation und Therapiehinweis für Omalizumab geeignet sind, eine weitere Option sein kann. Diese Patienten können jedoch auch alternativ mit anderen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschriebenen Optionen einer patientenindividuellen Therapieeskalation behandelt werden.“ ([5]Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015).

Demnach lassen sich folgende Kombinationen aus Patientengruppen und relevanter ZVT bilden:

Tabelle 4-288**:** Zusammenhang zwischen Patientengruppen und ausgewählter ZVT, inklusive Begründung

Nr.	**Patientengruppe**	**(evtl.) Subgruppe**	**ZVT[1]**	**Begründung für die Wahl der ZVT**
1	Patienten ohne IgE-vermittelte Pathogenese des Asthmas	-	eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium	Für diese Patientengruppe ist Omalizumab nicht zugelassen
2	Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas	Patienten die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab <u>nicht</u> vollständig erfüllen.	eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen	Omalizumab kann als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nur bei Patienten herangezogen werden, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab

			Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium (ohne Omalizumab)	vollständig erfüllen.
3	Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas	Patienten die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen.	eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium (ohne Omalizumab)	Die zusätzliche Gabe von Omalizumab bei Patienten, die gemäß Fachinformation und Therapiehinweis für Omalizumab geeignet sind kann eine weitere Option sein Diese Patienten können jedoch auch alternativ mit anderen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschriebenen Optionen einer patientenindividuelle n Therapieeskalation behandelt werden.
4	Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas	Patienten die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen.	ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie .	Die zusätzliche Gabe von Omalizumab bei Patienten, die gemäß Fachinformation und Therapiehinweis für Omalizumab geeignet sind kann eine weitere Option sein.
1: Auf Basis der vom G-BA verwendeten Formulierungen. Unterstrichene Hervorhebungen erfolgten von GSK zum Zweck der besseren Nachvollziehbarkeit				

Für die in der obigen Tabelle dargestellten Fälle 3 und 4 kommen als ZVT somit sowohl eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit als auch ohne Omalizumab in Frage;

wie in der folgenden Tabelle dargestellt. Bei der Herleitung des Zusatznutzens werden demnach die beiden möglichen ZVTs separat betrachtet (ohne Omalizumab / mit Omalizumab).

Tabelle 4-289: Zusammenhang zwischen Patientengruppen und ausgewählter ZVT

Patientenpopulation		**ZVT 1**	**ZVT 2**
Gesamtpopulation	Patienten ohne IgE-vermittelte Pathogenese des Asthmas	eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium	-
	Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab nicht vollständig erfüllen.	eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium	-
	IgE-Teilpopulation Patienten mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen.	eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren	eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen

		(LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium	Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie

In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz aus direkt vergleichenden Studien und aus dem indirekten Vergleich von Mepolizumab zu Omalizumab ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 4-290: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**ZVT**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesamtpopulation*: Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma*	patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium	Beträchtlich
IgE-Teilpopulation: Alle erwachsenen Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma und mit IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, die die Kriterien der Zulassung und des Therapiehinweises zu Omalizumab vollständig erfüllen	patientenindividuelle Therapieeskalation mit **Omalizumab** zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie.	Gering
*Die Patienten der IgE-Teilpopulation sind hier enthalten.		

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.

Aus den pivotalen randomisierten kontrollierten Studien zu Mepolizumab liegt direkte Evidenz zum Vergleich von Mepolizumab 100 mg s.c. gegenüber diesem Teil der ZVT vor:

„eine patientenindividuelle Therapieeskalation der mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroide und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) ggf. mit oralen Kortikosteroiden (kurzzeitig) in der niedrigst-wirksamen Dosis oder mit Tiotropium […]“

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Mepolizumab 100 mg s.c. beinhaltet auch Omalizumab als eine mögliche Option, das „ggf. bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas, zusätzlich zu hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) und ggf. der oralen Kortikosteroidtherapie“, Bestandteil einer patientenindividuellen Therapieeskalation sein kann.

In den zum Nachweis des Zusatznutzens verwendeten randomisierten kontrollierten Studien war Omalizumab, ein monoklonaler Antikörper der, wie Mepolizumab, als Zusatztherapie bei Patienten mit schwerem Asthma angewendet wird, als Bestandteil der bestehenden Asthmatherapie ausgeschlossen, da bislang keine Daten zu Wechselwirkungen zwischen den beiden monoklonaler Antikörpern, Omalizumab und Mepolizumab, vorliegen (vgl. auch Kapitel 4.2.5.6 und 3.1.2) . Auch auf Grund potentieller immunologischer unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit monoklonalen Antikörpern ist aus Sicht der guten klinischen Praxis eine gleichzeitige Verabreichung zweier monoklonaler Antikörper nicht sinnvoll - vor allem wenn es sich bei einem um eine Substanz in der klinischen Entwicklung handelt. Damit liegen aus diesen Studien keine Daten vor, die einen direkten Vergleich dieser beiden Therapien ermöglichen würden.

Aus diesem Grund wurde ein adjustierter indirekter Behandlungsvergleich (ITC) durchgeführt, um Mepolizumab 100 mg s.c. mit Omalizumab, als einen möglichen Bestandteil der ZVT, zu vergleichen.

Für den indirekten Vergleich wurden randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Mepolizumab-Studien und Omalizumab-Studien eingeschlossen, die im Wesentlichen folgende Kriterien erfüllten (weitere Details sind in den Abschnitten 4.2.2 aufgeführt):

- Patientenpopulationen entsprechen den zugelassenem Anwendungsgebiet von Mepolizumab oder Omalizumab
- Gemeinsamer Brückenkomparator: Placebo + Patientenindividuelle Therapieeskalation (Standard of Care)
- Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunktkategorien: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse
- Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen

Um die Heterogenität zwischen den Studien zu reduzieren, wurden zusätzlich Kriterien für die Verwendbarkeit der Publikationen im indirekten Vergleich festgelegt (weitere Details sind in den Abschnitten 4.3.2.1.2 und 4.3.2.1.3 aufgeführt). Für den adjustierten indirekten Vergleich eigneten sich demnach eine Mepolizumab-Studie und drei Omalizumab-Studien (s. Abschnitt 4.3.2.1). Allerding konnte lediglich für die eingeschlossene Mepolizumab Studie MEA115588 (MENSA) eine IgE-Teilpopulation von Patienten, die die Kriterien sowohl für Mepolizumab als auch für Omalizumab erfüllen, ausgewertet werden. Für die drei ausgewählten Omalizumab-Studien lagen nur die publizierten Daten vor; diese Patienten, für die Ergebnisse in den Publikationen vorliegen, erfüllen jedoch lediglich die Kriterien für eine Behandlung mit Omalizumab und nicht die zusätzlichen Kriterien für eine Behandlung mit Mepolizumab. Insgesamt wurde somit die bestmögliche verfügbare Evidenz für den indirekten Vergleich berücksichtigt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse hinsichtlich des Endpunktes Exazerbation von den beiden pivotalen Studien (mit Behandlungsdauern von 32 bzw. 24 Wochen) auf Behandlungszeiträume von mindestens 52 Wochen zu untersuchen, wurden weitere Studien nach folgenden Kriterien ausgewählt (weitere Details sind in den Abschnitten 4.2.2 und 4.3.2.3 aufgeführt):

- Behandlung mit Mepolizumab
- Erhebung von Asthma Exazerbation
- Behandlungsdauer von mindestens 52 Wochen

Dadurch wurden zwei geeignete Studien identifiziert. Bei der Studie MEA115661 (Evidenzstufe IIa) handelt es sich um die unverblindete Verlängerung der beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS). Dabei wurde allen Patienten beider Vorgängerstudien die Möglichkeit einer 52-wöchigen Behandlung mit Mepolizumab 100 mg s.c. gegeben. Bei der Studie MEA112997 (DREAM) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie der Evidenzstufe Ib mit 52-wöchiger Behandlungszeit. Dabei wurden die Patienten zu einer der folgenden Behandlungsarme randomisiert: Mepolizumab 75 mg i.v., Mepolizumab 250 mg i.v., Mepolizumab 750 mg i.v., Placebo i.v..

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[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) 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.

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

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

Tabelle 4-291: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikation**
RCT			
MEA115588 (MENSA)	ja [a] ([62]GlaxoSmithKline (GSK) 2014)t; ([63]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ([14]GlaxoSmithKline (GSK) 2015)	ja clinicaltrials.gov: NCT01691521 ([45]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR: 2012-001251-40 [b] ([46]EU Clinical Trials Register 2012) WHO ICTRP: EUCTR2012-001251-40-BE [b] ([47]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012) NCT01691521 ([48]WHO ICTRP 2015) PharmNet.Bund: 2012-001251-40 [b] ([49]PharmNet Bund 2013) GSK Studienregister: 115588 ([50]GSK Clinical Study Register 2015) ([51]GSK Clinical Study Register 2015) ([31]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) ([52]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ([53]GSK Clinical Study Register 2015)	ja [a,c] ([64]Ortega et al. 2014); ([65]Ortega et al. 2015); ([66]Ortega et al. 2014); ([67]Ortega et al. 2014)

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikation**
MEA115575 (SIRIUS)	ja ([15]GlaxoSmithKline (GSK) 2014)	ja clinicaltrials.gov: NCT01691508 ([54]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR: 2012-001497-29 [b] ([55]EU Clinical Trials Register 2012) WHO ICTRP: EUCTR2012-001497-29-GB [b] ([56]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014) NCT01691508 ([57]WHO ICTRP 2015) PharmNet.Bund: 2012-001497-29 [b] ([58]PharmNet Bund 2013) Studienregister: 115575 ([59]GSK Clinical Study Register 2015) ([60]GSK Clinical Study Register 2015) ([32]GlaxoSmithKline (GSK) 2012) ([61]GlaxoSmithKline (GSK) 2013) ([53]GSK Clinical Study Register 2015)	ja[c] ([68]Bel et al. 2014); ([69]Bel et al. 2014)

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikation**
Indirekter Vergleich			
MEA115588 (MENSA)	Siehe RCT	Clinicaltrials.gov: NCT01691521 ([92]ClinicalsTrials.gov 2015)) EU-CTR 2012-001251-40 [b] ([93]EU Clinical Trials Register 2012)) WHO ICTRP: NCT01691521 ([94]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) EUCTR2012-001251-40-BE [b] ([95]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2014) PharmNet.Bund: 2012-001251-40 [b] ([96]PharmNet Bund 2012) GSK Studienregister: 115588 ([97]GSK Clinical Study Register 2015) ([98]GlaxoSmithKline (GSK) 2014) ([31]GlaxoSmithKline (GSK) 2012)	Siehe RCT
Humbert 2005 (INNOVATE)	nein	ja Clinicaltrials.gov: NCT00046748 [b] ([137]ClinicalsTrials.gov 2011)) WHO ICTRP: NCT00046748 [b] ([138]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	ja [d] ([81]Humbert et al. 2005)
Chanez 2010	nein	ja Clinicaltrials.gov: NCT00454051 ([116]ClinicalsTrials.gov 2011) ([117]ClinicalsTrials.gov 2011) WHO ICTRP: NCT00454051 ([118]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	ja [d] ([76]Chanez et al. 2010)

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikation**
Hanania 2011 (EXTRA)	nein	ja Clinicaltrials.gov: NCT00314574 ([122]ClinicalsTrials.gov 2012) ([120]ClinicalsTrials.gov 2011)) WHO ICTRP: NCT00314574 ([124]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015)	ja [d] ([78]Hanania et al. 2011)

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikation**
Weitere Untersuchungen			
MEA115661	ja ([167]GlaxoSmithKline (GSK) 2014)	ja clinicaltrials.gov: NCT01842607 [b] ([150]ClinicalsTrials.gov 2015) EU-CTR: 2012-001644-21 [b] ([151]EU Clinical Trials Register 2013) WHO ICTRP: EUCTR2012-001644-21-BE [b] ([152]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) NCT01842607 [b] ([153]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) PharmNet.Bund: 2012-001644-21 [b] ([154]PharmNet Bund 2015) GSK Studienregister: 115661 ([155]GSK Clinical Study Register 2015) ([156]GSK Clinical Study Register 2015) ([157]GlaxoSmithKline (GSK) 2015)	nein

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikation**
DREAM (MEA112997)	ja ([34]GlaxoSmithKline (GSK) 2012)	ja clinicaltrials.gov: NCT01000506 ([158]ClinicalsTrials.gov 2014) EU-CTR: 2009-014415-12 [d] ([159]EU Clinical Trials Register 2010) WHO ICTRP: EUCTR2009-014415-12-DE [d] ([160]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2012) NCT01000506 ([161]International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015) PharmNet.Bund: 2009-014415-12 [d] ([162]PharmNet Bund 2012) GSK Studienregister: 112997 ([163]GSK Clinical Study Register 2014) ([164]GSK Clinical Study Register 2015) ([165]GSK Clinical Study Register 2009) ([166]GSK Clinical Study Register 2015)	ja ([168]Pavord et al. 2012; [39]Keene et al. 2014)

a: In der ursprünglichen Analyse wurden drei Exazerbationen im Mepolizumab-Arm nicht berücksichtigt. Dieser Fehler wurde mit Amendment 2 korrigiert. Aus Gründen der Transparenz werden alle Studienberichte und Publikationen, die in diesem Zusammenhang relevant sind, in der obigen Tabelle aufgeführt. Im Rahmen der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche wird nur die folgende Publikation als relevant eingestuft: ([64]Ortega et al. 2014)

b: Da für diesen Studienregistereintrag weder Ergebnisse noch ein Hinweis auf eine externe Publikation vorhanden waren, wurde dieser aufgrund des Einschlusskriteriums E7 im Rahmen der Studienregistersuche ausgeschlossen.

c: Primärliteratur

d: Die dargestellten Ergebnisse basieren auf den zugehörigen Primärpublikationen

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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.

Referenzliste

1. Global Initiative for Asthma (GINA) 2015,"Global Strategy for Asthma Management and Prevention"
http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf (eingesehen am 17-6-2015)

2. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., Adcock, I. M., Bateman, E. D., Bel, E. H., Bleecker, E. R. 2013, "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma", *European Respiratory Journal* pp. erj02020-2013.

3. European Commission (EU) 2015, *Comission Implementing Descision of 02.12.2015 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Nucala - mepolizumab", a medicinal product for human use*, European Commission (EU). (eingesehen am 7-12-2015)

4. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Fachinformation Nucala® 100mg*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 3-12-2015)

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-121*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 7-4-2015)

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Ergänzende Niederschrift zu Beratungsanforderung 2014-B-121*, Gemeinsamer Bundesausschuss. (eingesehen am 17-8-2015)

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, *Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Beratungsanforderung 2014-B-121 - Mepolizumab zur Behandlung des schweren refraktären eosinophilen Asthma*, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (eingesehen am 16-11-2015)

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 9-2-2015,"Glossar: RCT - Randomisiere kontrollierte Studie"
https://www.g-ba.de/institution/sys/glossar/217/ (eingesehen am 9-11-2015)

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 30-3-2007,"IQWiG-Berichte Jahr 2007 / Nr. 20: Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden

und lang wirksamen Beta-2 Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale"
https://www.iqwig.de/download/A05-13_Abschlussbericht_Fixe_Kombinationen_aus_ICS_und_LABA_bei_Asthma_bronchiale.pdf (eingesehen am 23-11-2015)

10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010, *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Omalizumab*, Bundesministerium für Gesundheit. (eingesehen am 27-2-2015)

11. Global Initiative for Asthma (GINA) 19-5-2015,"GINA Online Appendix - Global Strategy for Asthma Management and Prevention"
http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Appendix_2015_May19.pdf (eingesehen am 10-12-2015)

12. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), and Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2013,"Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. zuletzt geändert: August 2013 (NVL)."
http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma (eingesehen am 9-4-2014)

13. European Medicines Agency (EMA) 27-6-2013,"Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma (Draft)"
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500144964.pdf (eingesehen am 18-12-2015)

14. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (Clinical Study report)*. (eingesehen am 13-4-2015)

15. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *MEA115575: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (Clinical Study Report)*. (eingesehen am 24-9-2014)

16. Klinikmanual Chirurgie 6-12-2012,"Cortisontherapie, Umrechnungstabelle"
http://www.klinikmanual.de/page.php?id=43&category=memo (eingesehen am 13-8-2015)

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 5-9-2008,"IQWiG-Berichte - Jahr: 2008 Nr. 38 - Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale - Ergänzungsauftrag"
https://www.iqwig.de/download/A07-01_Abschlussbericht_ICS_LABA_Fixkombinationen_bei_Asthma_bronchiale_Ergaenzungsauftrag.pdf (eingesehen am 28-4-2015)

18. Clark, M., Martin, S., Svedsater, H., Dale, P., Jacques, L. 2014, "Measurement properties of an asthma symptom and rescue medication use diary", *Journal of Asthma*, vol. 52, no. 1, pp. 88-97.

19. Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M. 1991, "The St George's respiratory questionnaire", *Respiratory medicine*, vol. 85, pp. 25-31.

20. Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M., Littlejohns, P. 1992, "A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire", *American Review of Respiratory Disease*, vol. 145, no. 6, pp. 1321-1327.

21. Jones, P. W. 2002, "Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD", *European Respiratory Journal*, vol. 19, no. 3, pp. 398-404.

22. Juniper, E. F., Svensson, K., Mörk, A. C., Stähl, E. 2005, "Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire", *Respiratory medicine*, vol. 99, no. 5, pp. 553-558.

23. Hays, R. D. & Stewart, A. 1992, "Sleep Measures," in *Measuring functioning and well-being : the medical outcomes study approach*, Duke University Press, pp. 235-259.

24. Hays, R. D., Martin, S. A., Sesti, A. M., Spritzer, K. L. 2005, "Psychometric properties of the medical outcomes study sleep measure", *Sleep medicine*, vol. 6, no. 1, pp. 41-44.

25. QualityMetric Incorporated 2010, *Quickstart Guide for the MOS Sleep Scale*, QualityMetric Incorporated. (eingesehen am 13-8-2015)

26. de Carvalho-Pinto, R. M., Cukier, A., Angelini, L., Antonangelo, L., Mauad, T., Dolhnikoff, M., Rabe, K. F., Stelmach, R. 2012, "Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population", *Respiratory medicine*, vol. 106, no. 1, pp. 47-56.

27. Yonas, M. A., Marsland, A. L., Emeremni, C. A., Moore, C. G., Holguin, F., Wenzel, S. 2013, "Depressive symptomatology, quality of life and disease control among individuals with well-characterized severe asthma", *Journal of Asthma*, vol. 50, no. 8, pp. 884-890.

28. Beck, A. T., Steer, R. A., Brown, G. K. 1996, "Beck depression inventory-II", *San Antonio*.

29. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *Reporting and Analysis Plan for Study MEA115588, A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma. (Reporting and Analysis Plan) (MEA115588)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 18-9-2014)

30. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *Reporting and Analysis Plan for MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (Reporting and Analysis Plan) (MEA115575)*. (eingesehen am 18-9-2014)

31. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (protocol)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 16-11-2015)

32. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (protocol)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 16-11-2015)

33. Dmitrienko, A., Millen, B. A., Brechenmacher, T., Paux, G. 2011, "Development of gatekeeping strategies in confirmatory clinical trials", *Biometrical Journal*, vol. 53, no. 6, pp. 875-893.

34. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *MEA112997: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma.*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 13-12-2012)

35. Powell, C., Milan, S. J., Dwan, K., Walters, N. 2015, "Mepolizumab versus placebo for asthma (Review)", *The Cochrane Library*.

36. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *Reporting and Analysis Plan for MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials. (MEA115661, RAP)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 25-10-2014)

37. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (Final Report) (CSR)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 13-10-2015)

38. GlaxoSmithKline (GSK) 2012, *Reporting and Analysis Plan for Study MEA112997, A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma. (MEA112997, RAP)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 18-9-2014)

39. Keene, O. N., Roger, J. H., Hartley, B. F., Kenward, M. G. 2014, "Missing data sensitivity analysis for recurrent event data using controlled imputation", *Pharmaceutical statistics*, vol. 13, no. 4, pp. 258-264.

40. DerSimonian, R., Laird, N. 1986, "Meta-analysis in clinical trials", *Controlled clinical trials*, vol. 7, no. 3, pp. 177-188.

41. Sweeting, J., Sutton, J., Lambert, C. 2004, "What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in metaGÇÉanalysis of sparse data", *Statistics in medicine*, vol. 23, no. 9, pp. 1351-1375.

42. Novartis Pharma 2014, *Fachinformation Xolair 150 Injektionslösung*, Novartis Pharma. (eingesehen am 19-6-2015)

43. Jenny Wilson 2015, *Request: Neven et al. Respiratory Medicine (2008)*. (eingesehen am 9-10-2015)

44. Clinical Study Data Request 9-10-2015,"INNOVATE trial enquiry" https://www.clinicalstudydatarequest.com/Study-Sponsors-Novartis-Details.aspx (eingesehen am 11-12-2015)

45. ClinicalsTrials.gov 24-9-2015,"Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma (NCT01691521)" https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691521 (eingesehen am 2-11-2015)

46. EU Clinical Trials Register 16-10-2012,"MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multicentre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncon... (EUDRACT 2012-001251-40)" https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001251-40 (eingesehen am 3-11-2015)

47. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 16-10-2012,"MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma - Efficacy of Mepolizumab in Severe Asthma (EUCTR2012-001251-40-BE)" http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001251-40-BE (eingesehen am 3-11-2015)

48. WHO ICTRP 19-2-2015,"MEA115588 A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Study of the Efficacy and Safety of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma (NCT01691521)" http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691521 (eingesehen am 3-11-2015)

49. PharmNet Bund 9-12-2013,"MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebocontrolled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (EUDRACT 2012-001251-40)" https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ (eingesehen am 3-11-2015)

50. GSK Clinical Study Register 24-9-2015,"MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (NCT01691521)"
http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/...&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps (eingesehen am 3-11-2015)

51. GSK Clinical Study Register 16-11-2015,"MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (Locations) (NCT01691521)"
http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115588?study_ids=NCT01691521 (eingesehen am 16-11-2015)

52. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (results)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 16-11-2015)

53. GSK Clinical Study Register 16-11-2015,"MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (Publication) (NCT01691508)"
http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115575?study_ids=NCT01691508 (eingesehen am 16-11-2015)

54. ClinicalsTrials.gov 4-6-2015,"Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma (NCT01691508)"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691508 (eingesehen am 2-11-2015)

55. EU Clinical Trials Register 13-9-2012,"MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (EUDRACT 2012-001497-29)"
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001497-29 (eingesehen am 3-11-2015)

56. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 17-3-2014,"MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (EUCTR2012-001497-29-BE)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001497-29-GB (eingesehen am 3-11-2015)

57. WHO ICTRP 19-2-2015,"MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects With Severe Refractory Asthma (NCT01691508)"

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691508 (eingesehen am 3-11-2015)

58. PharmNet Bund 31-10-2013,"MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (EUDRACT 2012-001497-29)"
https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ (eingesehen am 3-11-2015)

59. GSK Clinical Study Register 4-6-2015,"MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (NCT01691508)"
http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/...&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps (eingesehen am 3-11-2015)

60. GSK Clinical Study Register 16-11-2015,"MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (Locations) (NCT0691508)"
http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115575?study_ids=NCT01691508 (eingesehen am 16-11-2015)

61. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (results)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 16-11-2015)

62. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (Clinical Study Report)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 7-12-2015)

63. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (Clinical Study Report)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 7-12-2015)

64. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., Humbert, M., Katz, L. E., Keene, O. N., Yancey, S. W. 2014, "Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma - Update 2015", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1198-1207.

65. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., Humbert, M., Katz, L. E., Keene, O. N., Yancey, S. W. 2015, "Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma - Supplemantary Appendix Update 2015", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1198-1207.

66. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., Humbert, M., Katz, L. E., Keene, O. N., Yancey, S. W. 2014, "Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma - Correction 2015", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1198-1207.

67. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D., Brusselle, G. G., FitzGerald, J. M., Chetta, A., Humbert, M., Katz, L. E., Keene, O. N., Yancey, S. W. 2014, "Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1198-1207.

68. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., Ortega, H. G., Pavord, I. D. 2014, "Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1189-1197.

69. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., Ortega, H. G., Pavord, I. D. 2014, "Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma - Supplemenary Appendix", *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 13, pp. 1189-1197.

70. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Protocol: MEA115588 German Value Dossier, Population G-BA target pop. based on the ZVT, Summary of Demographic Characteristics*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 25-1-2016)

71. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Protocol MEA115575 German Value Dossier, Population G-BA target pop. based on the ZVT, Summary of Demographic Characteristics*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 26-1-2016)

72. Bardelas, J., Figliomeni, M., Kianifard, F., Meng, X. 2012, "A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma", *Journal of Asthma*, vol. 49, no. 2, pp. 144-152.

73. Busse, W., Corren, J., Lanier, B. Q., McAlary, M., Fowler-Taylor, A., Della Cioppa, G., van As, A., Gupta, N. 2001, "Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 108, no. 2, pp. 184-190.

74. Finn, A., Gross, G., van Bavel, J., Lee, T., Windom, H., Everhard, F., Fowler-Taylor, A., Liu, J., Gupta, N. 2003, "Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 111, no. 2, pp. 278-284.

75. Lanier, B. Q., Corren, J., Lumry, W., Liu, J., Fowler-Taylor, A., Gupta, N. 2003, "Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma", *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 91, no. 2, pp. 154-159.

76. Chanez, P., Contin-Bordes, C., Garcia, G., Verkindre, C., Didier, A., De Blay, F., de Lara, M. T., Blanco, P., Moreau, J. F., Robinson, P. 2010, "Omalizumab-induced decrease of FceRI expression in patients with severe allergic asthma", *Respiratory medicine*, vol. 104, no. 11, pp. 1608-1617.

77. Gevaert, P., Calus, L., Van Zele, T., Blomme, K., De Ruyck, N., Bauters, W., Hellings, P., Brusselle, G., De Bacquer, D., Van Cauwenberge, P. 2013, "Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 131, no. 1, pp. 110-116.

78. Hanania, N. A., Alpan, O., Hamilos, D. L., Condemi, J. J., Reyes-Rivera, I., Zhu, J., Rosen, K. E., Eisner, M. D., Wong, D. A., Busse, W. 2011, "Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial", *Annals of internal medicine*, vol. 154, no. 9, pp. 573-582.

79. Hendeles, L., Khan, Y. R., Shuster, J. J., Chesrown, S. E., Abu-Hasan, M. 2015, "Omalizumab therapy for asthma patients with poor adherence to inhaled corticosteroid therapy", *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 114, no. 1, pp. 58-62.

80. Holgate, S. T., Chuchalin, A. G., Hebert, J., L+Âtvall, J., Persson, G. B., Chung, K. F., Bousquet, J., Kerstjens, H. A., Fox, H., Thirlwell, J. 2004, "Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma", *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 34, no. 4, pp. 632-638.

81. Humbert, M., Beasley, R., Ayres, J., Slavin, R., Hebert, J., Bousquet, J., Beeh, K.-M., Ramos, S., Canonica, G. W., Hedgecock, S. 2005, "Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE", *Allergy*, vol. 60, no. 3, pp. 309-316.

82. Johansson, S. G. O., Nopp, A., Öman, H., Ankerst, J., Cardell, L. O., Grönneberg, R., Matsols, H., Rudblad, S., Strand, V., Stalenheim, G. 2009, "The size of the disease relevant IgE antibody fraction in relation to total-IgE predicts the efficacy of anti-IgE (Xolair®) treatment", *Allergy*, vol. 64, no. 10, pp. 1472-1477.

83. Ohta, K., Miyamoto, T., Amagasaki, T., Yamamoto, M. 2009, "Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma", *Respirology*, vol. 14, no. 8, pp. 1156-1165.

84. Soler, M., Matz, J., Townley, R., Buhl, R., O'brien, J., Fox, H., Thirlwell, J., Gupta, N., Della Cioppa, G. 2001, "The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics", *European Respiratory Journal*, vol. 18, no. 2, pp. 254-261.

85. Buhl, R., Hanf, G., Soler, M., Bensch, G., Wolfe, J., Everhard, F., Champain, K., Fox, H., Thirlwell, J. 2002, "The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma", *European Respiratory Journal*, vol. 20, no. 5, pp. 1088-1094.

86. Buhl, R., Soler, M., Matz, J., Townley, R., O'brien, J., Noga, O., Champain, K., Fox, H., Thirlwell, J., Della Cioppa, G. 2002, "Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma", *European Respiratory Journal*, vol. 20, no. 1, pp. 73-78.

87. Noga, O., Hanf, G., Kunkel, G. 2003, "Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab", *International archives of allergy and immunology*, vol. 131, no. 1, pp. 46-52.

88. Massanari, M., Nelson, H., Casale, T., Busse, W., Kianifard, F., Geba, G. P., Zeldin, R. K. 2010, "Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 125, no. 2, pp. 383-389.

89. Milgrom, H., Fick Jr, R. B., Su, J. Q., Reimann, J. D., Bush, R. K., Watrous, M. L., Metzger, W. J. 1999, "Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody", *New England Journal of Medicine*, vol. 341, no. 26, pp. 1966-1973.

90. Vignola, A. M., Humbert, M., Bousquet, J., Boulet, L.-P., Hedgecock, S., Blogg, M., Fox, H., Surrey, K. 2004, "Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR", *Allergy*, vol. 59, no. 7, pp. 709-717.

91. Zielen, S., Lieb, A., De La Motte, S., Wagner, F., De Monchy, J., Fuhr, R., Munzu, C., Koehne-Voss, S., Rivi+¿re, G. J., Kaiser, G. 2013, "Omalizumab protects against allergen-induced bronchoconstriction in allergic (immunoglobulin E-mediated) asthma", *International archives of allergy and immunology*, vol. 160, no. 1, pp. 102-110.

92. ClinicalsTrials.gov 24-9-2015,"Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma (NCT01691521)" https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691521 (eingesehen am 26-11-2015)

93. EU Clinical Trials Register 16-10-2012,"MEA115588 A randomised, doubleblind, doubledummy, placebocontrolled, parallelgroup, multicentre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncon... (EUCTR2012-001251-40)" https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=eudract_number:201200125140 (eingesehen am 26-11-2015)

94. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-2-2015,"Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma (NCT01691521)"

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691521 (eingesehen am 26-11-2015)

95. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 28-8-2014,"Mepolizumab for the treatment of severe asthma (EUCTR2012-001251-40-BE)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR201200125140BE (eingesehen am 26-11-2015)

96. PharmNet Bund 30-10-2012,"201200125140 MEA115588 A randomised, doubleblind, doubledummy,
placebocontrolled, parallelgroup, multicentre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma"
https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ (eingesehen am 26-11-2015)

97. GSK Clinical Study Register 2015, *MEA115588 A randomised, doubleblind, doubledummy, placebocontrolled, parallelgroup, multicentre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (NCT01691521)*, GSK Clinical Study Register.
data:text/html.charset=utf8,%3Ctable%20class%3D%22protocol_summary%22%20style%3D%22margin%3A%200px%200px%2010px%3B%20padding… (eingesehen am 26-11-2015)

98. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *A randomised, double-blind, double-dummy, parallel-grour, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (MEA115588; results)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 30-11-2015)

99. ClinicalsTrials.gov 4-6-2015,"Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma (NCT01691508)"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691508 (eingesehen am 26-11-2015)

100. EU Clinical Trials Register 13-9-2012,"MEA115575: A Randomised, DoubleBlind, PlaceboControlled, ParallelGroup, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (EUCTR2012-001497-29)"
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=eudract_number:201200149729 (eingesehen am 26-11-2015)

101. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-2-2015,"Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma (NCT01691508)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691508 (eingesehen am 26-11-2015)

102. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 17-3-2014,"A study of mepolizumab (study medication) as addon therapy in subjects who require daily oral corticosteroids to treat their severe asthma (EUCTR2012-001497-29-GB)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR201200149729GB (eingesehen am 26-11-2015)

103. PharmNet Bund 30-10-2012,"201200149729 MEA115575: A Randomised, DoubleBlind, PlaceboControlled, ParallelGroup, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma"
https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ (eingesehen am 26-11-2015)

104. GSK Clinical Study Register 4-6-2015,"MEA115575: A Randomised, DoubleBlind, PlaceboControlled, ParallelGroup, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (NCT01691508)"
data:text/html.charset=utf8,%3Ctable%20class%3D%22protocol_summary%22%20style%3D%22margin%3A%200px%200px%2010px%3B%20padding… (eingesehen am 26-11-2015)

105. GlaxoSmithKline (GSK) 2013, *MEA115575: A Rondomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma (results)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 30-11-2015)

106. ClinicalsTrials.gov 12-4-2011,"A Study of Efficacy of New Doses of Xolair to Protect From Allergen Challenge in Groups of Asthma Patients Defined by IgE Levels (NCT00624832)"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT00624832 (eingesehen am 26-11-2015)

107. ClinicalsTrials.gov 12-4-2011,"A Study of Efficacy of New Doses of Xolair to Protect From Allergen Challenge in Groups of Asthma Patients Defined by IgE Levels (NCT00624832, results)"
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00624832?sect=X5430126 (eingesehen am 1-12-2015)

108. EU Clinical Trials Register 18-1-2008,"A randomized, doubleblind, placebocontrolled study to demonstrate the efficacy of Xolair in an allergen bronchoprovocation study in two asthmatic populations defined by serum IgE concentrations"
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctrsearch/search?query=eudract_number:200700101341 (eingesehen am 26-11-2015)

109. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-2-2015,"A Study of Efficacy of New Doses of Xolair to Protect From Allergen Challenge in Groups of Asthma Patients Defined by IgE Levels (NCT00624832)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00624832 (eingesehen am 26-11-2015)

110. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-3-2012,"A randomized, doubleblind, placebocontrolled study to demonstrate the efficacy of Xolair in an allergen bronchoprovocation study in two asthmatic populations defined by serum IgE concentrations (EUCTR2007-001013-41-DE)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR200700101341DE (eingesehen am 26-11-2015)

111. PharmNet Bund 24-12-2008,"2007-001013-41 A randomized, doubleblind, placebocontrolled study to demonstrate the efficacy of Xolair in an allergen bronchoprovocation study in two asthmatic populations defined by serum IgE concentrations"
https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ (eingesehen am 26-11-2015)

112. PharmNet Bund 2009, *A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy of Xolair in an allergen ronchoprovocation study in asthmatic populations defined by serum IgE concentrations (CIGE025A2210; results; 2007-001013-4)*, PharmNet Bund. (eingesehen am 1-12-2015)

113. ClinicalsTrials.gov 16-3-2015,"Omalizumab in Patients With Moderate to Severe Persistent Allergic Asthma Not Adequately Controlled Despite GINA (2009) Step 4 Therapy (NCT01202903)"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT01202903 (eingesehen am 26-11-2015)

114. ClinicalsTrials.gov 16-3-2015,"Omalizumab in Patients With Moderate to Severe Persistent Allergic Asthma Not Adequately Controlled Despite GINA (2009) Step 4 Therapy (NCT01202903, results)"
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01202903?sect=X4301256 (eingesehen am 1-12-2015)

115. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 30-3-2015,"Omalizumab in Patients With Moderate to Severe Persistent Allergic Asthma Not Adequately Controlled Despite GINA (2009) Step 4 Therapy (NCT01202903)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01202903 (eingesehen am 26-11-2015)

116. ClinicalsTrials.gov 2-8-2011,"Effect of Omalizumab on Expression of IgE Receptors in Adults With Severe, Inadequately Controlled Allergic Asthma (NCT00454051)"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT00454051 (eingesehen am 26-11-2015)

117. ClinicalsTrials.gov 2-8-2011,"Effect of Omalizumab on Expression of IgE Receptors in Adults With Severe, Inadequately Controlled Allergic Asthma (NCT00454051, results)"
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00454051?sect=X4301256 (eingesehen am 1-12-2015)

118. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-2-2015,"Double Blind Placebo Controlled Study to Assess the Expression of IgE on Basophils and Dendritic Cells During Omalizumab Treatment. (NCT00454051_02-2015)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00454051 (eingesehen am 26-11-2015)

119. ClinicalsTrials.gov 27-10-2011,"Study to Evaluate the Effect of Omalizumab on Improving the Tolerability of Specific Immunotherapy in
Patients With Persistent Allergic Asthma (NCT00267202)"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT00267202 (eingesehen am 26-11-2015)

120. ClinicalsTrials.gov 27-10-2011,"Study to Evaluate the Effect of Omalizumab on Improving the Tolerability of Specific Immunotherapy in Patients With Persistent Allergic Asthma (NCT00267202, results)"
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00267202?sect=X4301256 (eingesehen am 1-12-2015)

121. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-2-2015,"Study to Evaluate the Effect of Omalizumab on Improving the Tolerability of Specific Immunotherapy in Patients With Persistent Allergic Asthma (NCT00267202)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00267202 (eingesehen am 26-11-2015)

122. ClinicalsTrials.gov 8-2-2012,"A Study of Omalizumab (Xolair) in Subjects With Moderate to Severe Persistent Asthma (EXTRA) (NCT00314574)"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT00314574 (eingesehen am 26-11-2015)

123. ClinicalsTrials.gov 8-2-2012,"A Study of Omalizumab (Xolair) in Subjects With Moderate to Severe Persistent Asthma (EXTRA) (NCT00314574, results)"
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00314574?sect=X4301256 (eingesehen am 1-12-2015)

124. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-2-2015,"A Phase IIIb Multicenter, Randomized, DoubleBlind, PlaceboControlled Study of Xolair in Subjects With Moderate to Severe Persistent Asthma Who Are Inadequately Controlled With HighDose Inhaled Corticosteroids and LongActing BetaAgonists (NCT00314574_02-2015)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00314574 (eingesehen am 26-11-2015)

125. ClinicalsTrials.gov 19-8-2015,"The Effect of Omalizumab on Airway Responsiveness to Adenosine in Patients With Poorly Controlled Asthma"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT00133042 (eingesehen am 26-11-2015)

126. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-2-2015,"The Effect of Omalizumab on Airway Responsiveness to Adenosine in Patients With Poorly Controlled Asthma (NCT00133042)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00133042 (eingesehen am 26-11-2015)

127. ClinicalsTrials.gov 12-12-2012,"Efficacy of Omalizumab in Adults (1860 Years of Age) With ModerateSevere, Persistent Allergic Asthma, Despite Receiving Inhaled Corticosteroids and Long Acting Betaagonists (eXplore) (NCT00670930)"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT00670930 (eingesehen am 26-11-2015)

128. ClinicalsTrials.gov 12-12-2012,"Efficacy of Omalizumab in Adults (18-60 Years of Age) With Moderate-Severe, Persistent Allergic Asthma, Despite Receiving Inhaled Corticosteroids and Long Acting Beta-agonists (eXplore) (NCT00670930, results)"
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00670930?sect=X4301256 (eingesehen am 1-12-2015)

129. PharmNet Bund 29-5-2009,"2007-004653-29 A randomized, multicenter, doubleblind, placebocontrolled,
parallelgroup trial to explore the effects of 78 weeks omalizumab treatment as add on therapy on airway inflammation and remodeling in patients with moderate to severe IgEmediated asthma receiving inhaled corticosteroids and long acting betaagonists"
https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ (eingesehen am 26-11-2015)

130. PharmNet Bund 2011, *A randomized multi-center, double-blind, placebo controlled, parallel-group trial to explore the effects of 78 weeks omalizumab treatment given as add on therapy on markers of airway inflammation and remodeling in patients with moderate to severe persistent allergic asthma receiving inhaled corticosteroids and long acting beta-agonists. (CIGE025A2432: 2007-004653-29 results)*, PharmNet Bund. (eingesehen am 1-12-2015)

131. ClinicalsTrials.gov 12-10-2011,"Evaluate the Effect of Omalizumab on Markers of Asthma Impairment in Patients With Persistent Allergic Asthma (NCT00870584)"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT00870584 (eingesehen am 26-11-2015)

132. ClinicalsTrials.gov 12-10-2011,"Evaluate the Effect of Omalizumab on Markers of Asthma Impairment in Patients With Persistent Allergic Asthma (NCT00870584, results)"
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00870584?sect=X4301256 (eingesehen am 1-12-2015)

133. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-2-2015,"A 26week Randomized, Doubleblind, Placebocontrolled, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Omalizumab on Markers of Asthma Impairment in Patients With Persistent Allergic Asthma (NCT00870584_02-2015)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00870584 (eingesehen am 26-11-2015)

134. ClinicalsTrials.gov 8-10-2014,"A Study Evaluating the Persistency of Response With or Without Xolair (Omalizumab) After Longterm Therapy (XPORT) (NCT01125748)"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT01125748 (eingesehen am 1-12-2015)

135. ClinicalsTrials.gov 8-10-2014,"A Study Evaluating the Persistency of Response With or Without Xolair (Omalizumab) After Long-term Therapy (XPORT) (NCT01125748, results)"
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01125748?sect=X4301256 (eingesehen am 1-12-2015)

136. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-2-2015,"A Phase IV, Multicenter, Randomized, Doubleblind, Placebocontrolled Study Evaluating the Persistency of Response With or Without Xolair After Longterm Therapy (XPORT) (NCT01125748_02-2015)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01125748 (eingesehen am 26-11-2015)

137. ClinicalsTrials.gov 24-10-2011,"Ph III, 28wk, Multicenter, Randomized, Doubleblind, Placebocontrolled, Parallelgroup Study to Assess Efficacy, Safety, Tolerability of SC Omalizumab in Adults and Adolescents w/ Severe Persist. Allergic Asthma & Are Inadequately Controlled Despite GINA (2002) Step 4 Tx (NCT00046748_10-2011" https://clinicaltrials.gov/show/NCT00046748 (eingesehen am 26-11-2015)

138. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-2-2015,"Ph III, 28wk, Multicenter, Randomized, Doubleblind, Placebocontrolled, Parallelgroup Study to Assess Efficacy, Safety, Tolerability of SC Omalizumab in Adults and Adolescents w/ Severe Persist. Allergic Asthma & Are Inadequately Controlled Despite GINA (2002) Step 4 Tx (NCT00046748)" http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00046748 (eingesehen am 27-11-2015)

139. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588: Safety Event: All Fatal AE (FATAL)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 27-10-2015)

140. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *Protocol MEA115588; Population G-BA target pop. based on ZVT; Table 1 - Summary of Adverse Events*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 4-8-2015)

141. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588: Primary Endpint: Clinically Significant Exacerbations (OV-CSEXAC)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 7-10-2015)

142. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588: Primary Endpoint: Clinically significant exacerbation (CSEXAC)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 7-10-2015)

143. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588: Primary Enspoint: Exacerbations Requiring Hospitalisation (HOSPADM)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 7-10-2015)

144. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588: Safety Event: Any On-treatment Adverse Event (OV-ANYAE)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 26-10-2015)

145. GlaxoSmithKline (GSK) & Gl 2015, *MEA115588: Safety Event: Any on-treatment Adverse Event (ANYAE)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 26-10-2015)

146. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588: Safety Event Any On-treatment Serious Adverse Event (OV-SAE)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 26-10-2015)

147. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588: Safety Event Any On-treatment Serious Adverse Event (SAE)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 27-10-2015)

148. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588: Safety Event Any AE leading to permanent discontinuation or withdrawal (OV-WDAE)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 26-10-2015)

149. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115588: Safety Event Any AE leading to permanent discontinuation or withdrawal (WDAE)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 26-10-2015)

150. ClinicalsTrials.gov 20-8-2015,"MEA115661: A Multi-centre, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects Who Participated in the MEA115588 or MEA115575 Trials (NCT01842607)" https://clinicaltrials.gov/show/NCT01842607 (eingesehen am 2-11-2015)

151. EU Clinical Trials Register 24-6-2013,"MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials. (EUDRACT 2012-001644-21)" https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__ (eingesehen am 3-11-2015)

152. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 17-8-2015,"A safety study for subjects with severe asthma who participated in MEA115575 or MEA115588 (EUCTR2012-001644-21-BE)" http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001644-21-BE (eingesehen am 3-11-2015)

153. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 31-8-2015,"A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects (NCT01842607)" http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01842607 (eingesehen am 3-11-2015)

154. PharmNet Bund 13-3-2015,"MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials. (EUDRACT 2012-001644-21)" https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001644-21 (eingesehen am 3-11-2015)

155. GSK Clinical Study Register 20-8-2015,"MEA115661: A Multi-centre, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (NCT01842607)" http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115661?csrf_token=1441194213.2%23%236d4d102379c154811568fb5e931de2c8779157e7&search_terms=&titles=&study_ids=115661&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps (eingesehen am 4-11-2015)

156. GSK Clinical Study Register 16-11-2015,"MEA115661: A Multi-centre, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (Locations) (NCT01842607)" http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115661?study_ids=NCT01842607 (eingesehen am 16-11-2015)

157. GlaxoSmithKline (GSK) 2015, *MEA115661: A Multi-centre, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (results)*. (eingesehen am 16-11-2015)

158. ClinicalsTrials.gov 10-7-2014,"A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study to Determine the Effect of Mepolizumab on Exacerbation Rates in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma (NCT01000506)"
https://clinicaltrials.gov/show/NCT01000506 (eingesehen am 2-11-2015)

159. EU Clinical Trials Register 4-1-2010,"A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group,
dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled ref... (EUCTR 2009-014415-12)"
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number%3A2009-014415-12 (eingesehen am 3-11-2015)

160. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 7-8-2012,"A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma.(EUCTR2009-014415-12-DE)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014415-12-DE (eingesehen am 3-11-2015)

161. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 19-2-2015,"Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe AsthmaDREAM (NCT010000506)"
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000506 (eingesehen am 3-11-2015)

162. PharmNet Bund 16-3-2012,"A multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation
rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma. (EIDRACT 2009-014415-12)"
https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments (eingesehen am 3-11-2015)

163. GSK Clinical Study Register 10-7-2014,"A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (NCT01000506)"
http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112997?study_ids=NCT01000506#ps (eingesehen am 3-11-2015)

164. GSK Clinical Study Register 16-11-2015,"A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (Locations) (NCT010000506)"
http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112997?study_ids=NCT01000506 (eingesehen am 16-11-2015)

165. GSK Clinical Study Register 5-11-2009,"A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of

mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (results) (NCT01000506)"
http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112997?csrf_token=1441194049.75%23%23e6475cd46db7d9c86310c9996cbafcdc6db76771&search_terms=&titles=&study_ids=NCT01000506&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps (eingesehen am 16-11-2015)

166. GSK Clinical Study Register 16-11-2015,"A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma (Publication) (NCT010000506)"
http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112997?study_ids=NCT01000506 (eingesehen am 16-11-2015)

167. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (Interim Report)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 25-10-2014)

168. Pavord, I. D., Korn, S., Howarth, P., Bleecker, E. R., Buhl, R., Keene, O. N., Ortega, H., Chanez, P. 2012, "Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial", *The Lancet*, vol. 380, no. 9842, pp. 651-659.

169. GlaxoSmithKline (GSK) 2014, *A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with elevated blood eosinophil levels. (MEA114092)*, GlaxoSmithKline (GSK). (eingesehen am 15-10-2014)

170. European Medicines Agency (EMA) 13-7-2015,"Nucala - EPAR: Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels"
http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000640/WC500024289.pdf (eingesehen am 14-10-2015)

171. Ortega, H., Chupp, G., Bardin, P., Bourdin, A., Garcia, G., Hartley, B., Yancey, S., Humbert, M. 2014, "The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia", *European Respiratory Journal*, vol. 44, no. 1, pp. 239-241.

172. Haldar, P., Brightling, C. E., Hargadon, B., Gupta, S., Monteiro, W., Sousa, A., Marshall, R. P., Bradding, P., Green, R. H., Wardlaw, A. J. 2009, "Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma", *New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 10, pp. 973-984.

173. Food and Drug Administration (FDA) 2012, *Meeting Minutes IND6971*, Food and Drug Administration. (eingesehen am 28-8-2014)

174. European Medicines Agency (EMA) 21-12-2002,"Note for Guidance on the clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma" http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003555.pdf (eingesehen am 18-12-2015)

175. European Medicines Agency (EMA) 22-10-2015,"Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma " http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500198877.pdf (eingesehen am 18-12-2015)

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Substanz Mepolizumab (einschließlich Synonyme) wurde am 11.05.2015 eine Literaturrecherche für den Zeitraum bis zum 11.05.2015 durchgeführt. Am 02.11.2015 erfolgte eine Aktualisierung der Literaturrecherche für den Zeitraum vom 11.05.2015 bis 02.11.2015. Beide Literaturrecherchen ergänzen sich gegenseitig.

Tabelle 4-292. Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT

Datenbankname	**Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)**	
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**	
Datum der Suche	**11.05.2015**	
Zeitsegment	**-**	
Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	CCTR93	838982
2	MEPOLIZUMAB?	56
3	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	4
4	CT=MEPOLIZUMAB?	8
5	2 OR 3 OR 4	57
6	CT D ASTHMA	15068
7	CT D PULMONARY EOSINOPHILIA	30
8	ASTHMA?	21763
9	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	127
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	21778
11	5 AND 10	33
12	**check duplicates: unique in s=11**	**33**

Tabelle 4-293. Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname	**Medline**	
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**	
Datum der Suche	**11.05.2015**	
Zeitsegment	**ME60, Zitate von 1950 bis heute**	
Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
13	ME60	24896106
14	MEPOLIZUMAB?	187

15	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	8
16	CT=MEPOLIZUMAB?	0
17	TE=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	107
18	CR=196078-29-2	0
19	14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	190
20	CT D ASTHMA	107382
21	CT D PULMONARY EOSINOPHILIA	2489
22	ASTHMA?	144648
23	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	5636
24	20 OR 21 OR 22 OR 23	147978
25	19 AND 24	94
26	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3996152
27	25 NOT 26	93
28	**check duplicates: unique in s=27; state=update**	**76**

Tabelle 4-294. Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach RCT

Datenbankname	**Embase, Embase Alert**	
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**	
Datum der Suche	**11.05.2015**	
Zeitsegment	**EM74/EA08, Zitate von 1974 bis heute**	
Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
29	EM74; EA08	26224356
30	MEPOLIZUMAB?	952
31	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	78
32	CT=MEPOLIZUMAB?	921
33	TE=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	877
34	CR=196078-29-2	877
35	DN=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	81
36	30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35	952
37	CT D ASTHMA	191998
38	CT D EOSINOPHILIC ASTHMA	47
39	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	5059
40	ASTHMA?	218855

41	37 OR 38 OR 39 OR 40	221382
42	36 AND 41	622
43	**check duplicates: unique in s=42; state=update**	**530**

Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche am 02.11.2015

Für die Substanz Mepolizumab (einschließlich Synonyme) wurde am 11.05.2015 eine Literaturrecherche für den Zeitraum bis zum 11.05.2015 durchgeführt. Am 02.11.2015 erfolgte eine Aktualisierung der Literaturrecherche für den Zeitraum vom 11.05.2015 bis 02.11.2015. Beide Literaturrecherchen ergänzen sich gegenseitig.

Tabelle 4-295. Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT - Aktualisierung am 02.11.2015

Datenbankname	**Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)**	
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**	
Datum der Suche	**02.11.2015**	
Zeitsegment	**-**	
Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	CCTR93	876742
2	MEPOLIZUMAB?	62
3	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	4
4	CT=MEPOLIZUMAB?	15
5	2 OR 3 OR 4	62
6	CT D ASTHMA	15551
7	CT D PULMONARY EOSINOPHILIA	24
8	ASTHMA?	22532
9	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	130
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	22547
11	5 AND 10	37
12	**check duplicates: unique in s=11**	**37** (4 neue Publikationen - – im Vergleich zur Suche am 11.5.2015)

Tabelle 4-296. Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT - Aktualisierung am 02.11.2015

Datenbankname	**Medline**	
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**	
Datum der Suche	**02.11.2015**	
Zeitsegment	**ME60, Zitate von 1950 bis heute**	
Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
13	ME60	25442209
14	MEPOLIZUMAB?	200
15	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	8
16	CT=MEPOLIZUMAB?	0
17	TE=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	112
18	CR=196078-29-2	0
19	14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	203
20	CT D ASTHMA	109123
21	CT D PULMONARY EOSINOPHILIA	2519
22	ASTHMA?	147566
23	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	5750
24	20 OR 21 OR 22 OR 23	150948
25	19 AND 24	105
26	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	4056418
27	(25 NOT 26) AND RD=11.05.2015 TO 02.11.2015	28
28	**check duplicates: unique in s=27; state=update**	**23**

Tabelle 4-297. Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach RCT - Aktualisierung am 02.11.2015

Datenbankname	**Embase, Embase Alert**	
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**	
Datum der Suche	**02.11.2015**	
Zeitsegment	**EM74/EA08, Zitate von 1974 bis heute**	
Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
29	EM74; EA08	26971059
30	MEPOLIZUMAB?	1027
31	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	79
32	CT=MEPOLIZUMAB?	998
33	TE=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	945
34	CR=196078-29-2	945
35	DN=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	82
36	30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35	1027
37	CT D ASTHMA	200055
38	CT D EOSINOPHILIC ASTHMA	52
39	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	5357
40	ASTHMA?	227455
41	37 OR 38 OR 39 OR 40	230089
42	36 AND 41	681
43	42 AND RD=11.05.2015 TO 02.11.2015	66
44	**check duplicates: unique in s=43; state=update**	**51**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-298. Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	ProQuest	
Datum der Suche	06.11.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Wong et al [1]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	TI,AB(Asthma) OR EMB.EXACT(“Asthma”)	242227
2	TI,AB(Omalizumab) OR TI,AB(RhuMAb-E25) OR TI,AB(RhuMAbE25) OR TI,AB(RhuMAb E25) OR TI,AB(Xolair) OR TI,AB(242138-07-4) OR EMB.EXACT(“Omalizumab”)	4572
3	TI,AB(Mepolizumab) OR TI,AB(SB-240563) OR TI,AB(SB240563) OR TI,AB(SB 240563) OR TI,AB(NUCALA) OR TI,AB(196078-29-2) OR EMB.EXACT("Mepolizumab")	1013
4	OR/2,3	5393
5	TI,AB(Random* OR double-blind*)	1131979
6	TI,AB(placebo*) OR EMB.EXACT(“placebo”)	376876
7	OR 5/6	1316945
8	AND/1,4,7	855

[1] 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.

Tabelle 4-299. Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE® und MEDLINE In-Process für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE® und MEDLINE In-Process	
Suchoberfläche	ProQuest	
Datum der Suche	06.11.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Wong et al [1]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	TI,AB(Asthma) OR MESH.EXACT("Asthma")	142779
2	TI,AB(Omalizumab) OR TI,AB(RhuMAb-E25) OR TI,AB(RhuMAbE25) OR TI,AB(RhuMAb E25) OR TI,AB(Xolair) OR TI,AB(242138-07-4)	1175
3	TI,AB(Mepolizumab) OR TI,AB(SB-240563) OR TI,AB(SB240563) OR TI,AB(SB 240563) OR TI,AB(NUCALA) OR TI,AB(196078-29-2)	146
4	OR/2,3	1301
5	TI,AB(Random* OR double-blind*)	834409
6	TI,AB(placebo*) OR MESH.EXACT(“placebo”)	170830
7	OR 5/6	881088
8	AND/1,4,7	182

[1] 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.

Tabelle 4-300. Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane CENTRAL für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	06.11.2015	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	TI,AB,KW(Asthma)	21607
2	MeSH term(Asthma)	8635
3	OR/1,2	21612
4	TI,AB,KW(Omalizumab) OR TI,AB,KW(RhuMAbE25) OR TI,AB,KW(RhuMAb E25) OR TI,AB,KW(Xolair) OR TI,AB,KW(242138-07-4)	397
5	TI,AB,KW(Mepolizumab) OR TI,AB,KW(SB240563) OR TI,AB,KW(SB 240563) OR TI,AB,KW(NUCALA) OR TI,AB,KW(196078-29-2)	65
6	OR/4,5	460
7	AND/3,6	334

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für die Substanz Mepolizumab (einschließlich Synonyme) wurde am 11.05.2015 eine Literaturrecherche für den Zeitraum bis zum 11.05.2015 durchgeführt. Am 02.11.2015 erfolgte eine Aktualisierung der Literaturrecherche für den Zeitraum vom 11.05.2015 bis 02.11.2015. Beide Literaturrecherchen ergänzen sich gegenseitig.

Tabelle 4-301. Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	**Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)**	
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**	
Datum der Suche	**11.05.2015**	
Zeitsegment	**-**	
Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	CCTR93	838982
2	MEPOLIZUMAB?	56
3	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	4
4	CT=MEPOLIZUMAB?	8
5	2 OR 3 OR 4	57
6	CT D ASTHMA	15068
7	CT D PULMONARY EOSINOPHILIA	30
8	ASTHMA?	21763
9	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	127
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	21778
11	5 AND 10	33
12	**check duplicates: unique in s=11**	**33**

Tabelle 4-302. Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	**Medline**
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**
Datum der Suche	**11.05.2015**
Zeitsegment	**ME60, Zitate von 1950 bis heute**

Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
13	ME60	24896106
14	MEPOLIZUMAB?	187
15	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	8
16	CT=MEPOLIZUMAB?	0
17	TE=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	107
18	CR=196078-29-2	0
19	14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	190
20	CT D ASTHMA	107382
21	CT D PULMONARY EOSINOPHILIA	2489
22	ASTHMA?	144648
23	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	5636
24	20 OR 21 OR 22 OR 23	147978
25	19 AND 24	94
26	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3996152
27	25 NOT 26	93
28	**check duplicates: unique in s=27; state=update**	**76**

Tabelle 4-303. Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	**Embase, Embase Alert**	
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**	
Datum der Suche	**11.05.2015**	
Zeitsegment	**EM74/EA08, Zitate von 1974 bis heute**	
Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
29	EM74; EA08	26224356
30	MEPOLIZUMAB?	952
31	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	78
32	CT=MEPOLIZUMAB?	921
33	TE=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	877
34	CR=196078-29-2	877
35	DN=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	81

36	30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35	952
37	CT D ASTHMA	191998
38	CT D EOSINOPHILIC ASTHMA	47
39	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	5059
40	ASTHMA?	218855
41	37 OR 38 OR 39 OR 40	221382
42	36 AND 41	622
43	**check duplicates: unique in s=42; state=update**	**530**

Aktualisierung der bibliografischen Literaturrecherche am 02.11.2015

Für die Substanz Mepolizumab (einschließlich Synonyme) wurde am 11.05.2015 eine Literaturrecherche für den Zeitraum bis zum 11.05.2015 durchgeführt. Am 02.11.2015 erfolgte eine Aktualisierung der Literaturrecherche für den Zeitraum vom 11.05.2015 bis 02.11.2015. Beide Literaturrecherchen ergänzen sich gegenseitig.

Tabelle 4-304. Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach weiteren Untersuchungen - Aktualisierung am 02.11.2015

Datenbankname	**Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)**	
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**	
Datum der Suche	**02.11.2015**	
Zeitsegment	**-**	
Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	CCTR93	876742
2	MEPOLIZUMAB?	62
3	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	4
4	CT=MEPOLIZUMAB?	15
5	2 OR 3 OR 4	62
6	CT D ASTHMA	15551
7	CT D PULMONARY EOSINOPHILIA	24
8	ASTHMA?	22532
9	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	130
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	22547
11	5 AND 10	37
12	**check duplicates: unique in s=11**	**37** (4 neue Publikationen - – im Vergleich zur Suche am

		11.5.2015)

Tabelle 4-305. Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach weiteren Untersuchungen - Aktualisierung am 02.11.2015

Datenbankname	**Medline**	
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**	
Datum der Suche	**02.11.2015**	
Zeitsegment	**ME60, Zitate von 1950 bis heute**	
Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
13	ME60	25442209
14	MEPOLIZUMAB?	200
15	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	8
16	CT=MEPOLIZUMAB?	0
17	TE=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	112
18	CR=196078-29-2	0
19	14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	203
20	CT D ASTHMA	109123
21	CT D PULMONARY EOSINOPHILIA	2519
22	ASTHMA?	147566
23	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	5750
24	20 OR 21 OR 22 OR 23	150948
25	19 AND 24	105
26	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	4056418
27	(25 NOT 26) AND RD=11.05.2015 TO 02.11.2015	28
28	**check duplicates: unique in s=27; state=update**	**23**

Tabelle 4-306. Bibliografische Literaturrecherche in Embase für die Suche nach weiteren Untersuchungen - Aktualisierung am 02.11.2015

Datenbankname	**Embase, Embase Alert**	
Suchoberfläche	**DIMDI, Classic Search**	
Datum der Suche	**02.11.2015**	
Zeitsegment	**EM74/EA08, Zitate von 1974 bis heute**	
Suchfilter	**-**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**

29	EM74; EA08	26971059
30	MEPOLIZUMAB?	1027
31	SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2	79
32	CT=MEPOLIZUMAB?	998
33	TE=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	945
34	CR=196078-29-2	945
35	DN=(MEPOLIZUMAB OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2)	82
36	30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35	1027
37	CT D ASTHMA	200055
38	CT D EOSINOPHILIC ASTHMA	52
39	PULMONARY EOSINOPHIL? OR LUNG, ? EOSINOPHIL?.	5357
40	ASTHMA?	227455
41	37 OR 38 OR 39 OR 40	230089
42	36 AND 41	681
43	42 AND RD=11.05.2015 TO 02.11.2015	66
44	**check duplicates: unique in s=43; state=update**	**51**

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Tabelle 4-307: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie 1	Advanced Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB240563 OR "SB 240563" OR NUCALA OR 196078-29-2 [Search Terms]
Treffer	31

Tabelle 4-308: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie 1	Basic Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB240563 OR "SB 240563" OR NUCALA OR 196078-29-2
Treffer	27

Tabelle 4-309: Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) nach RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie 1	Basic Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB 240563 OR SB240563 OR NUCALA OR 196078-29-2
Treffer	55

Tabelle 4-310: Suche im Studienregister Pharmnet.Bund nach RCT

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie 1	Mepolizumab [Textfelder] ODER ?240563 [Textfelder] ODER NUCALA [Textfelder] ODER 196078-29-2 [CAS-number]
Treffer	14

Tabelle 4-311: Suche im GSK Studienregister nach RCT

Studienregister	GSK Studienregister
Internetadresse	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie 1	Advanced Search: Mepolizumab [Full text search] – Protocol summary
Treffer	29
Suchstrategie 2	Advanced Search: SB-240563 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	2
Suchstrategie 3	Advanced Search: SB240563 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	3
Suchstrategie 4	Advanced Search: SB 240563 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 5	Advanced Search: NUCALA [Full text search] – Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 6	Advanced Search: 196078-29-2 [Full text search] – Protocol summary
Treffer	0
Treffer (Unikate)	29

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-312: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	24.11.2015
Suchstrategie 1	Für das zu bewertende Arzneimittel Mepolizumab: Advanced Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB240563 OR "SB 240563" OR NUCALA OR 196078-29-2 [Search Terms]
Treffer	32
Suchstrategie 2	Für die zweckmäßige Vergeichstherapie Omalizumab: Advanced Search: Omalizumab OR RhuMAb-E25 OR RhuMAbE25 OR “RhuMAb E25“ OR Xolair OR 242138-07-4 [Search Terms]
Treffer	139
Treffer (Unikate)	170

Tabelle 4-313: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	24.11.2015
Suchstrategie 1	Für das zu bewertende Arzneimittel Mepolizumab: Basic Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB240563 OR "SB 240563" OR NUCALA OR 196078-29-2
Treffer	27
Suchstrategie 2	Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Omalizumab: Basic Search: Omalizumab OR RhuMAb-E25 OR RhuMAbE25 OR “RhuMAb E25“ OR Xolair OR 242138-07-4
Treffer	211
Treffer (Unikate)	238

Tabelle 4-314: Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	24.11.2015
Suchstrategie 1	Für das zu bewertende Arzneimittel Mepolizumab: Basic Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB240563 OR SB 240563 OR NUCALA OR 196078-29-2

Treffer	54
Suchstrategie 2	Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Omalizumab: Basic Search: Omalizumab OR RhuMAb-E25 OR RhuMAbE25 OR RhuMAb E25 OR Xolair OR 242138-07-4
Treffer	180
Treffer (Unikate)	234

Tabelle 4-315: Suche im Studienregister PharmNet.Bund nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen
Datum der Suche	24.11.2015
Suchstrategie 1	Für das zu bewertende Arzneimittel Mepolizumab: Mepolizumab [Textfelder] ODER ?240563 [Textfelder] ODER 196078-29-2 [CAS-number]
Treffer	14
Suchstrategie 2	Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Omalizumab: Omalizumab [Textfelder] ODER RhuMAb? [Textfelder] ODER 242138-07-4 [CAS-number]
Treffer	26
Treffer (Unikate)	40

Tabelle 4-316**:** Suche im GSK Studienregister nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	GSK Studienregister
Internetadresse	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com
Datum der Suche	24.11.2015
Suchstrategie 1	Advanced Search: Mepolizumab [Full text search] – Protocol summary
Treffer	29
Suchstrategie 2	Advanced Search: SB-240563 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	2 (Duplikate)
Suchstrategie 3	Advanced Search: SB240563 [Full text search] – Protocol summary
Treffer	3 (Duplikate)
Suchstrategie 4	Advanced Search: SB 240563 [Full text search] – Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 5	Advanced Search: NUCALA [Full text search] – Protocol summary
Treffer	1
Suchstrategie 6	Advanced Search: 196078-29-2 [Full text search] – Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 7	Advanced Search: Omalizumab [Full text search] – Protocol summary

Treffer	1 (Duplikat)
Suchstrategie 8	Advanced Search: RhuMAb-E25 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 9	Advanced Search: RhuMAbE25 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 10	Advanced Search: RhuMAb E25 [Full text search] – Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 11	Advanced Search: Xolair [Full text search] – Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 12	Advanced Search: 242138-07-4 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	0
Treffer (Unikate)	29

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-317: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie 1	Advanced Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB240563 OR "SB 240563" OR NUCALA OR 196078-29-2 [Search Terms]
Treffer	31

Tabelle 4-318: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie 1	Basic Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB240563 OR "SB 240563" OR NUCALA OR 196078-29-2
Treffer	27

Tabelle 4-319: Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie 1	Basic Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB 240563 OR SB240563 OR NUCALA OR 196078-29-2
Treffer	55

Tabelle 4-320: Suche im Studienregister Pharmnet.Bund nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie 1	Mepolizumab [Textfelder] ODER ?240563 [Textfelder] ODER NUCALA [Textfelder] ODER 196078-29-2 [CAS-number]

Treffer	14

Tabelle 4-321: Suche im GSK Studienregister nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	GSK Studienregister
Internetadresse	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/
Datum der Suche	02.11.2015
Suchstrategie 1	Advanced Search: Mepolizumab [Full text search] – Protocol summary
Treffer	29
Suchstrategie 2	Advanced Search: SB-240563 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	2
Suchstrategie 3	Advanced Search: SB240563 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	3
Suchstrategie 4	Advanced Search: SB 240563 [Full text search] –Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 5	Advanced Search: NUCALA [Full text search] – Protocol summary
Treffer	0
Suchstrategie 6	Advanced Search: 196078-29-2 [Full text search] – Protocol summary
Treffer	0
Treffer (Unikate)	29

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Tabelle 4-322: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT

Nr.	Autoren	Titel	Journal	Ausschluss-grund
1	Ayars AG;Altman LC;Potter-Perigo S;Radford K;Wight TN;Nair P;	Sputum hyaluronan and versican in severe eosinophilic asthma	International archives of allergy and immunology. 2013; 161 (1): 65-73	E2
2	Antoniu SA;	Mepolizumab for difficult-to-control asthma with persistent sputum eosinophilia	Expert opinion on investigational drugs. 2009; 18 (6): 869-871	E2
3	Menzies-Gow A;Flood-Page P;Sehmi R;Burman J;Hamid Q;Robinson DS;Kay AB;Denburg J;	Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2003 (4); 111: 714-719	E2
4	Menzies Gow A;Flood page P;Compton C;Walls C;Sehmi R;Robinson DS;Denburg J;Kay AB;	A double-blind placebo-controlled, parallel group study to assess th eeffect of mepolizumab (humanised monoclonal anti-il-5-antibody) on bone marrow and peripheral blood eosinophils and eosinophil progenitors in atopic asthmatics	American journal of respiratory and critical care medicine. 2002; 165: 50-	A1[1]
5	Robinson DS;Kariyawasam HH;	Mepolizumab for eosinophilic severe asthma: recent studies	Expert opinion on biological therapy. 2015	A1
6	Taube C;	Asthma: Wie wirkt Mepolizumab auf Exazerbationen und Steroidbedarf? Mepolizumab ist eine neue Therapiemöglichkeit bei schwerem Asthma[Asthma: how does mepolizumab affect exacerbations and need for steroids? Mepolizumab is a new therapeutic option in severe asthma [corrected]]	Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2014; 139 (47): 2380	A1
7	Ortega H;Li H;Suruki R;Albers F;Gordon D;Yancey S;	Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma	Annals of the American Thoracic Society. 2014; 11 (7): 1011-1017	E2
8	Katz LE;Gleich GJ;Hartley BF;Yancey SW;Ortega HG;	Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma	Annals of the American Thoracic Society. 2014; 11 (4): 531-536	E2
9	Jin H;Hallstrand TS;Daly DS;Matzke MM;Nair P;Bigelow DJ;Pounds JG;Zangar RC;	A halotyrosine antibody that detects increased protein modifications in asthma patients	Journal of immunological methods. 2014; 403 (0): 17-25	E4

Nr.	Autoren	Titel	Journal	Ausschluss-grund
10	Liu Y;Zhang S;Li DW;Jiang SJ;	Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials	PloS one. 2013; 8 (3): 59872-	E2
11	Hashimoto S;Bel EH;	Targeting IL-5 in severe asthma: a DREAM come true?	Lancet. 2012; 380: 626-627	A1
12	O'Byrne PM;Inman MD;Parameswaran K;	The trials and tribulations of IL-5, eosinophils, and allergic asthma	The Journal of allergy and clinical immunology. 2001; 108: 503-508	A1
13	Hellwig B;	Mepolizumab bei allergischem Asthma bronchialeMepolizumab in bronchial allergic asthma	Arzneimitteltherapie. 2015; 33: 62-63	A1
14	De Leeuw M;	Mepolizumab: Minder astma-exacerbatiesMepolizumab: Fewer asthma exacerbations	Pharmaceutisch Weekblad. 2014; 149: 19-	A1
15	Keene ON;Roger JH;Hartley BF;Kenward MG;Roger	Missing data sensitivity analysis for recurrent event data using controlled imputation	Pharmaceutical Statistics. 2014; 13: 258-264	E2
16	Jungmayr P;	Weniger exazerbationen: Neuer IL5-antikorper mepolizumab bei asthma Less exacerbations: New IL-5 antibody mepolizumab for asthma	Deutsche Apotheker Zeitung. 2013; 153: 35	A1
17	Cox LS;	How safe are the biologicals in treating asthma and rhinitis?	Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2009; 5 (4)	A1
18	Walker BL;Leigh	Use of biologicals as immunotherapy in asthma and related diseases	Expert review of clinical immunology. 2008; 4 (6): 743-756	A1
19	Rosenberg HF;Phipps S;Foster PS;	Eosinophil trafficking in allergy and asthma	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007; 119 (6): 1303-1310	A1
20	Spertini F;	Allergo-immunologie: 1. Eosinophiles: Vieilles connaissances... et nouvelles pathologiesAllergo-immunology	Revue Medicale Suisse. 2005; 1: 10-14	E5
21	Kong JSW;Teuber SS;Gershwin ME;Kong JSW;Teuber SS;Gershwin ME;	Potential adverse events with biologic response modifiers	Autoimmunity reviews. 2006; 5: 471-485	A1

Nr.	Autoren	Titel	Journal	Ausschluss -grund
22	Mealy NE;Bayes M;	Mepolizumab	Drugs of the Future. 2005; 30: 89	A1
[1] Diese Publikation konnte von unserem Anbieter Copyright Clearance Center nicht bereitgestellt werden. Daher ist im Im Verzeichnis Anhang-4-C1 lediglich die diesen Sachverhalt dokumentierende Korrespondenz abgelegt.				

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-323: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – Indirekter Vergleich

Nr.	Erstautor	Titel	Journal	Ausschlussgrund
1	Brightling	Eosinophils bronchitis and asthma. Pathogenesis of cough and airflow obstruction	Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 2011 Jun;24(3):324-7.	A1 Unvollständige Studieninformation
2	Busse	Asthma diagnosis and treatment. Filling in the information gaps	Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011 Oct;128(4):740-50	A1 Unvollständige Studieninformation
3	Chung	Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma	Lancet. 2015 Sep 12: 386(9998):1086-96.	A1 Unvollständige Studieninformation
4	D'Amato	World asthma and COPD forum Clinical trial results with omalizumab	IDrugs 2008 Jul;11(7):489-92	A1 Unvollständige Studieninformation
5	D'Amato	Treating atopic asthma with the antiIgE monoclonal antibody	Monaldi Archives for Chest Disease - Pulmonary Series 2002 Apr;57(2):117-9.	A1 Unvollständige Studieninformation
6	Fox	AntiIgE in severe persistent allergic asthma	Respirology 2007 Nov;12 Suppl 3:S22-8	A1 Unvollständige Studieninformation
7	Gelfand	Advances in therapy for adult asthma	Clinical Cornerstone 2008;8(4):62-75	A1 Unvollständige Studieninformation
8	Gillissen	Omalizumab (xolair)	Internistische Praxis 2007: 47 (2): S393-5	A1 Unvollständige Studieninformation
9	Hadj Tahar	Omalizumab as add-on therapy to inhaled steroids for asthma	Issues in emerging health technologies 2004 Jun;(58):1-4	A1 Unvollständige Studieninformation
10	Kim	Modifying the allergic response in asthma	Canadian Pharmacists Journal NOVEMBER/DECEMBER 2007: VOL 140 (SUPPL. 3)	A1 Unvollständige Studieninformation
11	Anonym	Further proof of asthma’s heterogeneous nature	Australian Journal of Pharmacy Oct2011, Vol. 92 Issue 1097,	A1 Unvollständige Studieninformation

Nr.	Erstautor	Titel	Journal	Ausschlussgrund
			p42	
12	Paterniti	The effects of omalizumab on the late-phase response to nasal and skin allergen challenge.	Journal of Allergy and Clinical Immunology FEBRUARY 2012: 192 (2)	A1 Unvollständige Studieninformation
13	Robinson	Mepolizumab treatment for asthma	Expert Opinion on Biological Therapy Volume 13, Issue 2, 2013	A1 Unvollständige Studieninformation
14	Taillé	Asthma treatments	Revue des Maladies Respiratoires Actualites 2009: 1 (5) p.502-505	A1 Unvollständige Studieninformation
15	Tarantini	Targeted therapy for allergic asthma. Predicting and evaluating response to omalizumab	Expert Review of Clinical Immunology 2007: Jul;3(4):463-7	A1 Unvollständige Studieninformation
16	Hanania	Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma. An analysis of biomarkers in the EXTRA study	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2013 Apr 15;187(8):804-11	A2 Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation
17	Humbert	Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology Volume 63, Issue 5, pages 592–596, May 2008	A2 Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation
18	Sthoeger	The beneficial effects of Xolair Omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available treatment GINA 2002 step IV. The Israeli arm of the INNOVATE study	Israel Medical Association Journal 2007: 9 (6) 472	A2 Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation
19	Wahn	Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology Volume 64, Issue 12, pages 1780–1787, December 2009	A2 Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation

Nr.	Erstautor	Titel	Journal	Ausschlussgrund
20	Menzies-Gow	Anti-IL-5 mepolizumab therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics	Journal of Allergy and Clinical Immunology Volume 111, Issue 4, April 2003, Pages 714–719	E1 Patientenpopulation
21	Van Rensen	Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge Effect of anti-IgE treatment	Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology Volume 64, Issue 1, pages 72–80, January 2009	E1 Patientenpopulation
22	Zaidi	Regulation of Syk kinase and FcRβ expression in human basophils during treatment with omalizumab	Journal of Allergy and Clinical Immunology Volume 125, Issue 4, April 2010, Pages 902–908.e7	E1 Patientenpopulation
23	Haldar	Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma	The New England journal of medicine 2009: 360 (10) 973-984	E2 Intervention
24	Katz	Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma	Annals of the American Thoracic Society Vol. 11, No. 4 (2014), pp. 531-536.	E2 Intervention
25	Ortega	Cluster analysis and characterization of response to Mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma	Annals of the American Thoracic Society Vol. 11, No. 7 (2014), pp. 1011-1017	E2 Intervention
26	Prazma	Characterisation of an OCS-dependent severe asthma population treated with mepolizumab	Thorax 2014;**69 (**12):1141-1142	E2 Intervention
27	Pasha	The effect of omalizumab on small airway inflammation as measured by exhaled nitric oxide in moderate-to-severe asthmatic patients	Allergy and Asthma Proceedings Volume 35, Number 3, May/June 2014, pp. 241-249(9	E4 Endpunkte

Nr.	Erstautor	Titel	Journal	Ausschlussgrund
28	Buhl	Anti-IgE Lessons from clinical trials in patients with severe allergic asthma symptomatic despite optimised therapy	European Respiratory Review 2007: 16 (104) 73	E5 Studientyp
29	Hoshino	Effects of adding omalizumab - an anti-immunoglobulin E antibody on airway wall thickening in asthma	Respiration 2012: 83 (6) 520–528	E5 Studientyp
30	Velling	Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: One year follow-up of omalizumab therapy.	European Journal of Medical Research 2011: 16 (9): 407–410	E5 Studientyp
31	Zietkowski	RANTES in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma during omalizumab therapy.	International Archives of Allergy and Immunology 2011: 154 :25–32	E5 Studientyp
32	Zietkowski	Anti-IgE therapy with omalizumab decreases endothelin-1 in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma.	Respiration 2010: 80 :534–542	E5 Studientyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-324: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen

Nr.	Autoren	Titel	Journal	Ausschluss-grund
1	Ortega HG;Liu MC;Pavord ID;Brusselle GG;FitzGerald JM;Chetta A;	Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma	New England Journal of Medicine. 2014; 371 (13): 1198-1207	E6
2	Bel EH;Wenzel SE;Thompson PJ;Prazma CM;Keene ON;Yancey SW;	Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma	New England Journal of Medicine. 2014; 371 (13): 1189-1197	E6
3	Robinson DS;	Mepolizumab for severe eosinophilic asthma	Expert review of respiratory medicine. 2013; 7 (1):13-17	A1
4	Ayars AG;Altman LC;Potter-Perigo S;Radford K;Wight TN;Nair P;	Sputum hyaluronan and versican in severe eosinophilic asthma	International archives of allergy and immunology. 2013; 161 (1): 65-73	E2
5	Antoniu SA;	Mepolizumab for difficult-to-control asthma with persistent sputum eosinophilia	Expert opinion on investigational drugs. 2009; 18 (6): 869-871	E2
6	Haldar P;Brightling CE;Hargadon B;Gupta S;Monteiro W;Sousa A;Marshall RP;Bradding P;Green RH;Wardlaw AJ;Pavord ID;	Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma	The New England journal of medicine. 2009; 360 (10): 973-984	E2
7	Flood-Page P;Menzies-Gow A;Phipps S;Ying S;Wangoo A;Ludwig MS;Barnes N;Robinson D;Kay AB;	Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics	Journal of clinical investigation. 2003; 112 (7): 1029-1036	E1
8	Menzies-Gow A;Flood-Page P;Sehmi R;Burman J;Hamid Q;Robinson DS;Kay AB;Denburg J;	Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2003 (4); 111: 714-719	E2

9	Menzies Gow A;Flood page P;Compton C;Walls C;Sehmi R;Robinson DS;Denburg J;Kay AB;	A double-blind placebo-controlled, parallel group study to assess th eeffect of mepolizumab (humanised monoclonal anti-il-5-antibody) on bone marrow and peripheral blood eosinophils and eosinophil progenitors in atopic asthmatics	American journal of respiratory and critical care medicine. 2002; 165: 50	A1[1]
10	Robinson DS;Kariyawasam HH;	Mepolizumab for eosinophilic severe asthma: recent studies	Expert opinion on biological therapy. 2015;	A1
11	Hilvering B;Xue L;Pavord ID;	Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma	Therapeutic advances in respiratory disease. 2015;	A1
12	Taube C;	Asthma: Wie wirkt Mepolizumab auf Exazerbationen und Steroidbedarf? Mepolizumab ist eine neue Therapiemöglichkeit bei schwerem Asthma[Asthma: how does mepolizumab affect exacerbations and need for steroids? Mepolizumab is a new therapeutic option in severe asthma [corrected]]	Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2014; 139: 2380	A1
13	Ortega H;Li H;Suruki R;Albers F;Gordon D;Yancey S;	Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma	Annals of the American Thoracic Society. 2014; 11 (7): 1011-1017	E4
14	Katz LE;Gleich GJ;Hartley BF;Yancey SW;Ortega HG;	Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma	Annals of the American Thoracic Society. 2014; 11 (4): 531-536	A2
15	Jin H;Hallstrand TS;Daly DS;Matzke MM;Nair P;Bigelow DJ;Pounds JG;Zangar RC;	A halotyrosine antibody that detects increased protein modifications in asthma patients	Journal of immunological methods. 2014; 403 (0): 17-25	E4
16	Liu Y;Zhang S;Li DW;Jiang SJ;	Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials	PloS one. 2013; 8 (3): 59872-	A1
17	Hashimoto S;Bel EH;	Targeting IL-5 in severe asthma: a DREAM come true?	Lancet. 2012; 380: 626-627	A1
18	O'Byrne PM;Inman MD;Parameswaran K;	The trials and tribulations of IL-5, eosinophils, and allergic asthma	The Journal of allergy and clinical immunology. 2001; 108 (4): 503-508	A1
19	Hellwig B;	Mepolizumab bei allergischem Asthma bronchialeMepolizumab in bronchial allergic asthma	Arzneimitteltherapie. 2015; 33 (3): 62-63	A1
20	De Leeuw M;	Mepolizumab: Minder astma-exacerbatiesMepolizumab: Fewer asthma exacerbations	Pharmaceutisch Weekblad. 2014; 149: 19	A1

21	Jungmayr P;	Weniger exazerbationen: Neuer IL5-antikorper mepolizumab bei asthma Less exacerbations: New IL-5 antibody mepolizumab for asthma	Deutsche Apotheker Zeitung. 2013; 153: 35-	A1
22	Cox LS;	How safe are the biologicals in treating asthma and rhinitis?	Allergy, Asthma and Clinical Immunology. 2009; 5 (4)	A1
23	Walker BL;Leigh R;	Use of biologicals as immunotherapy in asthma and related diseases	Expert review of clinical immunology. 2008; 4 (6): 743-756	A1
24	Stein ML;Villanueva JM;Buckmeier BK;Yamada Y;Filipovich AH;Assa'ad AH;Rothenberg ME;	Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation ex vivo and increases IL-5 and IL-5 receptor levels	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008 (6); 121: 1473-1483	E1
25	Rosenberg HF;Phipps S;Foster PS;	Eosinophil trafficking in allergy and asthma	Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007; 119 (6): 1303-1310	A1
26	Spertini F;	Allergo-immunologie: 1. Eosinophiles: Vieilles connaissances... et nouvelles pathologiesAllergo-immunology	Revue Medicale Suisse. 2005; 1: 10-14	E5
27	Kong JSW;Teuber SS;Gershwin ME;	Potential adverse events with biologic response modifiers	Autoimmunity reviews. 2006; 5: 471-485	A1
28	Mealy NE; Bayés M;	Mepolizumab	Drugs of the Future. 2005; 30 (10): 89	A1

[1] Diese Publikation konnte von unserem Anbieter Copyright Clearance Center nicht bereitgestellt werden. Daher ist im Im Verzeichnis Anhang-4-C1 lediglich die diesen Sachverhalt dokumentierende Korrespondenz abgelegt.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Tabelle 4-325: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1:					
1	NCT02377427	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377427	E1
2	NCT01000506	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000506	E2
3	NCT01842607	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842607	E5
4	NCT00292877	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292877	E1
5	NCT02135692	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135692	E5
6	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520051	E1
7	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463644	E1
8	NCT00802438	Eosinophilic Airway Inflammation and	Active, not	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00802438	E2

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
		Mepolizumab	recruiting		
9	NCT01691859	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691859	E5
10	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555371	E7
11	NCT01366521	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366521	E2
12	NCT00527566	Mepolizumab As a Steroid-Sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527566	E1
13	NCT01471327	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471327	E1
14	NCT01362244	Mepolizumab in Nasal Polyposis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362244	E1
15	NCT00244686	Compassionate Use of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES)	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244686	E1
16	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105961	E1
17	NCT02281318	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281318	E7
18	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105948	E1
19	NCT00097370	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097370	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
20	NCT00358449	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358449	E1
21	NCT00274703	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274703	E1
22	NCT02543112	A Long-term Access Programme for Subjects With Severe Asthma	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543112	E5
23	NCT00086658	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086658	E1
24	NCT00716651	Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Churg Strauss Syndrome	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716651	E1
25	NCT01705795	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705795	E1
26	NCT00266565	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266565	E1
27	NCT02293265	Cross-sectional Study for Identification and Description of Severe Asthma Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293265	E5
28	NCT02559791	Anti-Interleukin-5 (IL5) Monoclonal Antibody (MAb) in Prednisone-dependent Eosinophilic Asthma	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559791	E2
29	NCT02020889	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020889	E1

Tabelle 4-326: Liste der im Studienregister Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1:					
30	2015-001152-29	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	DE(Ongoing) NL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001152-29	E5
31	2009-014415-12	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled ref..	DE(Completed) GB(Ongoing) FR(Ongoing) PL(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014415-12	E2
32	2012-001644-21	MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials	BE(Completed) GB(Completed) DE(Completed) IT(Completed) ES(Completed) NL(Completed) CZ(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001644-21	E5
33	2010-022510-11	A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with ele..	DE(Completed) EE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022510-11	E2
34	2014-000314-54	Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects with a History of Life Threatening/Seriously Debilitating Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial	IT(Ongoing) DE(Ongoing) NL(Ongoing) ES(Ongoing) BE(Ongoing) CZ(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000314-54	E5
35	2014-002513-27	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe	IT(Ongoing) SK(Ongoing) BE(Ongoing) DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002513-27	E7

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		eosinophilic..	CZ(Ongoing) EE(Ongoing) ES(Ongoing) NL(Ongoing)		
36	2008-003772-21	A TWO-PART, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF MEPOLIZUMAB (SB-240563) IN REDUCING THE NEED FOR SURGERY IN SUBJECTS WITH SEVERE BILATERAL NAS..	NL(Completed) GB(Completed) BE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003772-21	E1
37	2012-001643-51	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	GB(Ongoing) DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001643-51	E5
38	2005-006074-10	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563) (0.55 mg/kg, 2.5 mg/kg or 10mg/k..	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006074-10	E1
39	2012-001251-40	MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncon..	BE(Completed) GB(Ongoing) DE(Completed) ES(Ongoing) IT(Completed) Outside EU/EEA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001251-40	E7
40	2007-000838-39	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	FR(Ongoing) BE(Ongoing) GB(Ongoing) DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000838-39	E1
41	2004-000929-30	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Phase III Study to Evaluate Corticosteroid-reduction and -sparing Effects of Mepolizumab 750 mg Intravenous in Subjects w..	IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000929-30	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
42	2014-002666-76	An open-label study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002666-76	E1
43	2014-003162-25	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921 (Placebo-controlled Study of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in..	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003162-25	E1
44	2012-001497-29	MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma	Trial protocol: GB(Completed) DE(Completed) NL(Completed) CZ(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001497-29	E7
45	2013-004297-98	Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level	NL(Ongoing) SK(Ongoing) DE(Ongoing) GB(Ongoing) DK(Ongoing) RO(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004297-98	E1
46	2011-000586-12	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations	NL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000586-12	E1
47	2013-004298-28	Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	SE(Ongoing) CZ(Ongoing) PL(Ongoing) IT(Ongoing) BE(Ongoing) ES(Ongoing) EE(Ongoing) GR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004298-28	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
48	2006-001791-20	A Phase II, single center open label, prospective trial to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab for patients with refractory or relapsing Churg Strauss Syndrome	DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001791-20	E1
49	2012-004385-17	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving St..	BE(Ongoing) DE(Ongoing) GB(Ongoing) IT(Ongoing) ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17	E1
50	2004-000930-35	An open-label extension study to study 100185, to evaluate long-term safety, efficacy and optimal dosing frequency of 750mg intravenous mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome	IT(Completed) BE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000930-35	E1
51	2005-001932-61	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001932-61	E2
52	2015-001868-19	A randomized, double-blind, placebo-controlled, mono-center study to evaluate the effects of mepolizumab on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: the MEMORY study	DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001868-19	E7
53	2008-002353-20	an open-label study to evaluate safety and efficacy of 750 mg intravenous mepolizumab in subjects with steroid refractory eosinophilic cystitis	BE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002353-20	E1
54	2014-000884-42	A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pu..	DE(Completed) IT(Ongoing) DK(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	E1
55	2013-003073-10;	A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects)	IT(Ongoing) SK(Ongoing) DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		comparing the efficacy, safety and tolerability of the fix..	CZ(Ongoing) PL(Ongoing) BG(Ongoing) EE(Ongoing) HU(Ongoing)		
56	2013-001827-38;	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic..	DE(Completed) IT(Completed) RO(Ongoing) HU(Completed) SK(Completed) PL(Completed) EE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	E1

Tabelle 4-327: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1:					
57	EUCTR2004-000929-30-IT	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Phase III Study to Evaluate Corticosteroid-reduction and -sparing Effects of Mepolizumab 750 mg Intravenous in Subjects with Hypereosinophilic Syndromes (HES), and to Evaluate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Controlling the Clinical Signs and Symptoms of HES over Nine Months	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000929-30-IT	E1
58	EUCTR2006-001791-20-DE	A Phase II, single center open label, prospective trial to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab for patients with refractory or relapsing Churg Strauss Syndrome - MEPOCHUSS	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001791-20-DE	E1
59	EUCTR2005-006074-10-GB	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563) (0.55 mg/kg, 2.5 mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years - Mepolizumab in paediatric eosinophilic oesophagitis	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006074-10-GB	E1
60	EUCTR2005-001932-61-GB	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001932-61-GB	E2
61	EUCTR2007-000838-39-FR	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000838-39-FR	E1
62	EUCTR2009-014415-12-DE	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014415-12-DE	E2

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
		asthma			
63	EUCTR2010-022510-11-DE	Study of a mepolizumab in different administration forms in patients with asthma	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022510-11-DE	E2
64	EUCTR2004-000930-35-IT	An open-label extension study to study 100185, to evaluate long-term safety, efficacy and optimal dosing frequency of 750mg intravenous mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000930-35-IT	E1
65	EUCTR2011-000586-12-NL	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations - MATERIAL	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000586-12-NL	E1
66	EUCTR2012-001643-51-GB	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001643-51-GB	E5
67	EUCTR2012-001497-29-GB	A study of mepolizumab (study medication) as add-on therapy in subjects who require daily oral corticosteroids to treat their severe asthma	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001497-29-GB	E7
68	EUCTR2013-004298-28-SE	Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004298-28-SE	E1
69	EUCTR2012-001251-40-BE	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001251-40-BE	E7
70	EUCTR2008-002353-20-BE	an open-label study to evaluate safety and efficacy of 750 mg intravenous mepolizumab in subjects with steroid refractory eosinophilic cystitis	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002353-20-BE	E1
71	EUCTR2013-004297-98-NL	English Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004297-98-NL	E1
72	ISRCTN75169762	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma: a randomised, double blind, placebo controlled trial	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75169762	E2
73	EUCTR2012-	Study of mepolizumab versus placebo in addition to	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
	004385-17-BE	standard of care for the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis		alID=EUCTR2012-004385-17-BE	
74	EUCTR2008-003772-21-NL	A TWO-PART, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF MEPOLIZUMAB (SB-240563) IN REDUCING THE NEED FOR SURGERY IN SUBJECTS WITH SEVERE BILATERAL NASAL POLYPOSIS	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003772-21-NL	E1
75	NCT00097370	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00097370	E1
76	NCT00274703	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00274703	E1
77	NCT00292877	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00292877	E1
78	NCT00358449	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00358449	E1
79	NCT00527566	Mepolizumab As a Steroid-Sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00527566	E1
80	NCT00802438	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00802438	E2
81	NCT01000506	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01000506	E2
82	NCT01366521	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366521	E2
83	NCT01471327	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471327	E1
84	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01520051	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
85	EUCTR2014-000314-54-IT	An Extension Study to MEA115661 for subjects who benefited from mepolizumab treatment	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000314-54-IT	E5
86	NCT00086658	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086658	E1
87	NCT01362244	Mepolizumab in Nasal Polyposis	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362244	E1
88	EUCTR2013-003073-10-IT	A 24 week study (with an extension to 52 weeks in a proportion of subjects) to compare the safety and effectiveness of FF/UMEC/VI with budesonide/formoterol in subjects with COPD	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003073-10-IT	E1
89	EUCTR2014-002513-27-IT	A study of mepolizumab (study medicine) as an add-on therapy in subjects with severe uncontrolled asthma	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002513-27-IT	E7
90	NCT00266565	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00266565	E1
91	EUCTR2012-001644-21-BE	A safety study for subjects with severe asthma who participated in MEA115575 or MEA115588	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001644-21-BE	E5
92	EUCTR2014-003162-25-GB	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003162-25-GB	E1
93	NCT01842607	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01842607	E5
94	NCT01691859	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691859	E5
95	EUCTR2015-001152-29-NL	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001152-29-NL	E5
96	EUCTR2014-002666-76-GB	A study of mepolizumab in children from 6 to 11 years of age with severe asthma	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002666-76-GB	E1
97	NCT00244686	Compassionate Use of Mepolizumab in Subjects	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri	E1

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
		With Hypereosinophilic Syndrome (HES)		alID=NCT00244686	
98	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01463644	E1
99	NCT01705795	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705795	E1
100	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105948	E1
101	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555371	E7
102	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105961	E1
103	NCT02020889	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020889	E1
104	NCT02135692	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135692	E5
105	NCT02281318	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281318	E7
106	NCT02377427	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377427	E1
107	NCT02543112	A Long-term Access Programme for Subjects With Severe Asthma	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543112	E5
108	EUCTR2015-001152-29-DE	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001152-29-DE	E5

Nr.	Register ID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
109	EUCTR2015-001868-19-DE	Effects of mepolizumab compared to placebo on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: MEMORY study	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001868-19-DE	E7

Tabelle 4-328: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1:			
110	2015-001868-19	A randomized, double-blind, placebo-controlled, mono-center study to evaluate the effects of mepolizumab on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: the MEMORY studyEine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte monozentrische Studie zur Bewertung der Effekte von Mepolizumab auf die Atemwegsphysiologie bei Patienten mit eosinophilem Asthma: die MEMORY-Studie	E7
111	2015-001152-29	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	E5
112	2014-002513-27	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control	E7
113	2013-004297-98	Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level	E1
114	2014-000314-54	Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects with a History of Life Threatening/Seriously Debilitating Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial	E5
115	2012-004385-17	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy	E1
116	2012-001251-40	MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	E7
117	2012-001497-29	MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma	E7
118	2012-001644-21	MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials	E5
119	2012-001643-51	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	E5
120	2010-022510-11	A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with elevated blood	E2

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
		eosinophil levels	
121	2009-014415-12	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	E2
122	2007-000838-39	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	E1
123	2006-001791-20;	A Phase II, single center open label, prospective trial to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab for patients with refractory or relapsing Churg Strauss Syndrome	E1

Tabelle 4-329: Liste der im GSK Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	RegisterID (GSK Studienregister)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1:					
124	100185 (NCT00086658)	A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Study to to Evaluate the Corticosteroid- sparing effects of Mepolizumab in Subjects with Hypereosinophilic Syndromes (HES) and Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab in Controlling the Clinical Signs and Symptoms of subjects with HES	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/100185?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
125	100901 (NCT00097370)	An Open-Label Extension Study to Study MHE100185, to Evaluate Long-term Safety, Efficacy and Optimal Dosing Frequency of 750 mg Intravenous Mepolizumab in Subjects with Hypereosinophilic Syndromes	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/100901?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
126	111782 (NCT01362244)	A Two-Part, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center Study To Investigate The Use Of Mepolizumab (Sb-240563) In Reducing The Need For Surgery In Subjects With Severe Bilateral Nasal Polyposis	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111782?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_t	E1

				ype=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
127	112997 (NCT01000506)	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112997?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E2
128	114092 (NCT01366521)	A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with elevated blood eosinophil levels	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114092?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E2
129	115661 (NCT01842607)	MEA115661: A Multi-centre, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115661?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_fr	E5

				om=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
130	115666 (NCT01691859)	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115666?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5
131	115705 (NCT01471327)	A single blind, placebo controlled, parallel group, single ascending intravenous dose study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563 (mepolizumab) in healthy Japanese male subjects	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115705?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
132	115921 (NCT02020889)	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115921?csrf_token=1431001221.27%23%239b4d9b2560bb38fba6c551a9e7e62231937cf276&search_terms=&titles=A+Double-blind%2C+Randomised%2C+Placebo-controlled+Study+to+Investigate+the+Efficacy+and+Safety+of+Mepolizumab+in+the+Treatment+of+Eosinophilic+Granulomatosis+with+Polyangiitis+in+Subjects+Receiving+Standard+of+	E1

				Care+Therapy&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
133	117106 (NCT02105948)	Study MEA117106: Mepolizumab vs. placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117106?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
134	117113 (NCT02105961)	Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients Characterized by Eosinophil Level	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117113?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
135	117395	PGx6470: Genetics of Mepolizumab (SB240563) Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA112997	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117395?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_ty	A2

				pe=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
136	200227	HO-13-9058 - Indirect treatment comparison (ITC) of mepolizumab versus omalizumab in the treatment of adults and adolescents (aged >=12 years) with severe asthma	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200227?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E3, E5
137	200606	Risk of Adverse Events and Costs Associated with Chronic Systemic Corticosteroid Use in UK Patients with Severe Asthma	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200606?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E2
138	200862 (NCT02281318)	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects with Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200862?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=	E7

				Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
139	201312 (NCT02135692)	Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects with a History of Life Threatening/Seriously Debilitating Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201312?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5
140	201357	Health care resource use and costs associated with use of mepolizumab versus placebo in a clinical trial setting	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201357?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E4
141	201722 (NCT02293265)	Identification and Description of Severe Asthma Patients in a Cross-sectional Study-the IDEAL Study	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201722?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=	E5

				&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
142	MEE103219 (NCT00358449)	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563)(0.55 mg/kg, 2.5 mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years (Study MEE103219)	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MEE103219?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
143	MEE103226 (NCT00274703)	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Centre Study to Provide a Preliminary evaluation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Intravenous anti-human interleukin-5 (mepolizumab, 750mg and 1500mg) in the treatment of Eosinophilic Oesophagitis in Adults	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MEE103226?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
144	MHE104317 (NCT00244686)	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MHE104317?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_fr	E1

				om_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&sear	
145	200363 (NCT02377427)	An open-label study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200363?csrf_token=1430990995.79%23%23bc100570c88cb26b9c2f81f387283dbdd3868104&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
146	201318	PGx7530: Genetics of Mepolizumab (SB240563) Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA115588	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201318?csrf_token=1430990995.79%23%23bc100570c88cb26b9c2f81f387283dbdd3868104&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A2
147	204664	Meta-Analysis in sponsored studies MEA112997, MEA115588, and MEA115575 and a proof of concept investigator sponsored study CRT110184 of Mepolizumab in Severe Asthma	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204664?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last	E2

				_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
148	201810 (NCT02555371)	A multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to compare cessation versus continuation of long-term mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma (201810)	Not yet recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201810?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E7
149	201956 (NCT02543112)	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201956?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5
150	204485	Epidemiological study Assessing the Burden of Illness Related to Severe Asthma in Quebec	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204485?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Searc	E2

				h#ps	
Suchstrategie 2:					
151	111782 (NCT01362244)	A Two-Part, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center Study To Investigate The Use Of Mepolizumab (Sb-240563) In Reducing The Need For Surgery In Subjects With Severe Bilateral Nasal Polyposis	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111782?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3
152	115705 (NCT01471327)	A single blind, placebo controlled, parallel group, single ascending intravenous dose study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563 (mepolizumab) in healthy Japanese male subjects	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115705?csrf_token=1430991180.74%23%23a11089046aa15fe6dfbd1c968b2aacd51fbc8869&search_terms=SB-240563+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3
Suchstrategie 3:					
153	117395	PGx6470: Genetics of Mepolizumab (SB240563) Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA112997	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117395?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_t	A3

				ype=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
154	201318	PGx7530: Genetics of Mepolizumab (SB240563) Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA115588	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201318?csrf_token=1430990995.79%23%23bc100570c88cb26b9c2f81f387283dbdd3868104&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3
155	MEE103219 (NCT00358449)	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563)(0.55 mg/kg, 2.5 mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years (Study MEE103219)	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MEE103219?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3
Suchstrategie 4:					
Keine Treffer					
Suchstrategie 5:					
Keine Treffer					

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-330: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Indirekter Vergleich

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1: Mepolizumab					
1	NCT02377427	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377427	E5 Studientyp
2	NCT01000506	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000506	E2 Intervention
3	NCT01842607	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842607	E5 Studientyp
4	NCT00292877	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292877	E1 Patientenpopulation
5	NCT02135692	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135692	E5 Studientyp
6	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520051	E1 Patientenpopulation
7	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463644	E1 Patientenpopulation
8	NCT00802438	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00802438	E5 Studientyp
9	NCT02020889	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020889	E1 Patientenpopulation
10	NCT01691859	MEA112997 Open-label Long Term Extension	Active, not	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691859	E5

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
		Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	recruiting		Studientyp
11	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555371	E7 Vollpublikation verfügbar
12	NCT01366521	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366521	E5 Studientyp
13	NCT00527566	Mepolizumab As a Steroid-Sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527566	E1 Patientenpopulation
14	NCT02594332	Effects of Mepolizumab Compared to Placebo on Airway Physiology in Patients With Eosinophilic Asthma: MEMORY Study	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594332	E7 Vollpublikation verfügbar
15	NCT01471327	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471327	E5 Studientyp
16	NCT00244686	Compassionate Use of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES)	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244686	E5 Studientyp
17	NCT01362244	Mepolizumab in Nasal Polyposis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362244	E1 Patientenpopulation
18	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105961	E1 Patientenpopulation
19	NCT02281318	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281318	E7 Vollpublikation verfügbar

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
20	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105948	E1 Patientenpopulation
21	NCT00097370	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097370	E5 Studientyp
22	NCT00358449	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358449	E1 Patientenpopulation
23	NCT00274703	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274703	E2 Intervention
24	NCT02543112	A Long-term Access Programme for Subjects With Severe Asthma	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543112	E5 Studientyp
25	NCT00086658	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086658	E2 Intervention
26	NCT00716651	Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Churg Strauss Syndrome	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716651	E1 Patientenpopulation
27	NCT01705795	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705795	E1 Patientenpopulation
28	NCT00266565	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266565	E1 Patientenpopulation
29	NCT02293265	Cross-sectional Study for Identification and Description of Severe Asthma Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293265	E5 Studientyp
30	NCT02559791	Anti-Interleukin-5 (IL5) Monoclonal Antibody (MAb) in Prednisone-dependent Eosinophilic Asthma	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559791	E5 Studientyp
Suchstrategie 2: Omalizumab					

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
31	NCT02329223	Study of Efficacy and Safety of Omalizumab in Refractory Chronic Spontaneous Urticaria Patients	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02329223	E1 Patientenpopulation
32	NCT02266355	Role of Omalizumab in Reducing the Incidence of Oxaliplatin-induced Hypersensitivity Reaction	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02266355	E5 Studientyp
33	NCT01701583	Effect of Omalizumab (Xolair) on Basophils in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701583	E1 Patientenpopulation
34	NCT01580592	Cold Urticaria Treatment With Xolair	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580592	E1 Patientenpopulation
35	NCT01430403	Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Severe Fall Exacerbations	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430403	E1 Patientenpopulation
36	NCT01290913	Xolair Enhances Oral Desensitization in Peanut Allergic Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290913	E1 Patientenpopulation
37	NCT01157117	OIT and Xolair¶© (Omalizumab) in Cow's Milk Allergy	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01157117	E1 Patientenpopulation
38	NCT01040598	Identifying Responders to Xolair (Omalizumab) Using Eosinophilic Esophagitis as a Disease Model	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040598	E1 Patientenpopulation
39	NCT00787917	An Exploratory Study to Assess Multiple Doses of Omalizumab in Patients With Cystic Fibrosis Complicated by Acute Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA)	Terminated	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787917	E1 Patientenpopulation
40	NCT00657891	The Effect of Xolair (Omalizumab) on Allergy Blood Cells	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657891	E4 Endpunkte
41	NCT00546143	Safety and Tolerability of Omalizumab in Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546143	E5

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
		With Mild to Moderate Asthma			Studientyp
42	NCT00481676	Efficacy and Safety of Omalizumab in Adults (18-70 Years) With Moderate to Severe Chronic Urticaria	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481676	E1 Patientenpopulation
43	NCT00472030	Efficacy and Safety of Omalizumab in Bullous Pemphigoid	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472030	E1 Patientenpopulation
44	NCT00329381	Safety and Efficacy Study of Omalizumab Given Prior to Immunotherapy	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329381	E1 Patientenpopulation
45	NCT00208234	Effect of Xolair on Airway Hyperresponsiveness	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00208234	E1 Patientenpopulation
46	NCT00139152	Non-invasive Ways to Evaluate Lung Disease After Treatment With Xolair	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139152	E7 Vollpublikation verfügbar
47	NCT00123630	A Pilot Study of the Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Omalizumab	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00123630	E1 Patientenpopulation
48	NCT00078195	Omalizumab (Xolair) and Allergy Shots For the Treatment of Seasonal Allergies	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078195	E1 Patientenpopulation
49	NCT02169115	Urticaria Facticia Treatment With Omalizumab (UFO)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169115	E1 Patientenpopulation
50	NCT01294878	Omalizumab in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294878	E1 Patientenpopulation
51	NCT00968110	Xolair Treatment for Milk Allergic Children	Active, not	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968110	E1 Patientenpop

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
			recruiting		ulation
52	NCT00866788	A Study of Xolair (Omalizumab) in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic With Antihistamine Treatment (H1)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866788	E1 Patientenpopulation
53	NCT00495612	A Study of Omalizumab in Preventing Bronchoconstriction Following Environmental Cat Dander Exposure in Patients With Cat Dander-induced Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495612	E1 Patientenpopulation
54	NCT00264849	Omalizumab in Adult and Adolescent Patients With Severe Persistent Allergic Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00264849	E5 Studientyp
55	NCT02191072	Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients With Severe Acute Urticaria	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191072	E1 Patientenpopulation
56	NCT01803763	Prospective Double-blind Placebo-controlled Study of the Effect of Xolair (Omalizumab) in Chronic Urticaria Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01803763	E1 Patientenpopulation
57	NCT01328886	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Omalizumab in Japanese Children	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328886	E1 Patientenpopulation
58	NCT01292473	A Study to Evaluate the Efficacy, Response Duration and Safety of Xolair (Omalizumab) in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU)/Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Who Remain Symptomatic Despite Antihistamine Treatment (H1)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292473	E1 Patientenpopulation
59	NCT01287117	A Study of the Efficacy and Safety of Omalizumab (Xolair) in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU)/Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Who Remain Symptomatic Despite Antihistamine (H1) Treatment	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01287117	E1 Patientenpopulation
60	NCT01113437	Omalizumab in Non-atopic Asthma	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113437	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
					Patientenpopulation
61	NCT00567476	Omalizumab Use and Asthma-Related Quality of Life in Patients With Severe Persistent Allergic Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567476	E5 Studientyp
62	NCT00287378	Effect of Ozone on Airway Inflammation in Allergic Asthmatics Treated With Omalizumab	Terminated	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287378	E2 Intervention
63	NCT01781637	Peanut Reactivity Reduced by Oral Tolerance in an Anti-IgE Clinical Trial	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01781637	E1 Patientenpopulation
64	NCT01723072	Impact of Omalizumab on Quality of Life Measures and Angioedema Occurrence in Patients With CSU Refractory to Therapy	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723072	E1 Patientenpopulation
65	NCT00604786	The Effect of Omalizumab on Responses to Cat Allergen Challenge	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604786	E1 Patientenpopulation
66	NCT02388997	Treatment With Omalizumab to Improve the Asthmatic Response to Rhinovirus Experimental Infection With Rhinovirus	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388997	E1 Patientenpopulation
67	NCT01584687	mRNA Expression as a Biomarker of Omalizumab Response	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584687	E5 Studientyp
68	NCT01393340	Clinical and Biological Effects of Anti-IgE (Omalizumab) in Patients With Bilateral Nasal Polyposis and Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393340	E7 Vollpublikation verfügbar
69	NCT00691873	Study to Evaluate the Effect of Xolair(Omalizumab) on Improving the Tolerability of Specific Immunotherapy in Patients With at Least Moderate Persistent Allergic Asthma Inadequately Controlled With Inhaled Corticosteroids	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691873	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
70	NCT01599637	Mode of Action Study of Omalizumab in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Fail to Respond to Antihistamine Treatment	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599637	E1 Patientenpopulation
71	NCT01264939	A Safety Study of Xolair (Omalizumab) in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic Despite Treatment With H1 Antihistamines, H2 Blockers, and/or Leukotriene Receptor Antagonists	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01264939	E1 Patientenpopulation
72	NCT01066104	Subcutaneous Omalizumab for Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01066104	E1 Patientenpopulation
73	NCT00949078	Omalizumab in the Treatment of Peanut Allergy	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949078	E5 Studientyp
74	NCT00396409	Efficacy/ Safety of Omalizumab in Patients With Seasonal Allergic Asthma and Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396409	E1 Patientenpopulation
75	NCT00079937	Efficacy and Safety of Omalizumab in Children (6 - < 12 Years) With Moderate-severe, Inadequately Controlled Allergic Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079937	E1 Patientenpopulation
76	NCT01893658	Xolair (Omalizumab) for Treatment of Drug-induced Acute Tubulointerstitial Nephritis (AIN)	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893658	E1 Patientenpopulation
77	NCT01155700	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Omalizumab in Japanese Children (6 - 15 Years)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155700	E1 Patientenpopulation
78	NCT01003301	The Effects of Omalizumab (Anti-IgE) on the Late-phase Response to Nasal Allergen Challenge	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003301	E1 Patientenpopulation
79	NCT02161562	OPTIMA: Efficacy of Optimized Re-treatment and Step-up Therapy With Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Patients	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161562	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
80	NCT01716754	Efficacy and Safety of QGE031versus Placebo and Omalizumab in Patients Aged 18-75 Years With Asthma	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716754	E7 Vollpublikation verfügbar
81	NCT01007149	Effect of Omalizumab in Patients With Severe Persistent Non-atopic Uncontrolled Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01007149	E1 Patientenpopulation
82	NCT00890162	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Omalizumab for Idiopathic Anaphylaxis	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890162	E1 Patientenpopulation
83	NCT02118987	Study of Omalizumab as Adjuvant Therapy in Chemotherapy Desensitization	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118987	E5 Studientyp
84	NCT02062814	A Phase 2 Randomized, Controlled, Blinded Study Omalizumab With Oral Food Immunotherapy in Children and Adults With Multiple Food Allergies	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062814	E1 Patientenpopulation
85	NCT02012387	Efficacy Study of Omalizumab in Cholinergic Urticaria	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012387	E1 Patientenpopulation
86	NCT00096954	A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy of Omalizumab (Xolair) in Atopic Asthmatics With Good Lung Capacity Who Remain Difficult to Treat (EXACT)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096954	E1 Patientenpopulation
87	NCT00603785	Effects of Anti-IgE Antibody Omalizumab on Patients With Chronic Sinusitis	Withdrawn	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00603785	E1 Patientenpopulation
88	NCT02262130	Omalizumab in Severe and Refractory Solar Urticaria	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02262130	E1 Patientenpopulation
89	NCT00851370	Exploratory Study of Xolair in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Elevated IgE Levels	Withdrawn	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851370	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
90	NCT00555971	Therapeutic Utility of Xolair in Patients Undergoing Aspirin Desensitization	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555971	E1 Patientenpopulation
91	NCT01713725	Efficacy and Safety Study of Omalizumab (Xolair¶©) to Treat Chronic Urticaria	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713725	E1 Patientenpopulation
92	NCT00829179	Role of RhuMab-E25 in Reducing Exhaled Nitric Oxide (NO) in Allergic Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00829179	E5 Studientyp
93	NCT00377572	Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00377572	E1 Patientenpopulation
94	NCT00117611	Xolair in Patients With Chronic Sinusitis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117611	E1 Patientenpopulation
95	NCT02402231	Treatment of Severe Peanut Allergy With Xolair (Omalizumab) and Oral Immunotherapy	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402231	E1 Patientenpopulation
96	NCT01716312	Omalizumab for Lupus	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716312	E1 Patientenpopulation
97	NCT02049294	Study of the Prednisone Sparing Effect of Xolair (Omalizumab) in Patients With Prednisone-dependent Asthma With Eosinophilic Bronchitis	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049294	E7 Vollpublikation verfügbar
98	NCT01179529	Atopic Dermatitis Biomarker Identification Trial in Omalizumab Usage	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01179529	E1 Patientenpopulation
99	NCT00784485	Non-invasive Measures of Effects of Xolair in Asthma	Terminated	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784485	E5 Studientyp
100	NCT00286416	Effect of Omalizumab (Xolair) in Treatment of	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286416	E1

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
		Patients With AERD and Allergy Asthma			Patientenpopulation
101	NCT00500539	Open Label Study to Assess Safety and Immunogenicity of Omalizumab Liquid Formulation	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500539	E5 Studientyp
102	NCT00219323	Long-Term Study of IGE025 in Moderate to Severe Bronchial Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00219323	E5 Studientyp
103	NCT01976208	Safety and Efficacy Study of Omalizumab to Treat Allergic Asthma	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976208	E7 Vollpublikation verfügbar
104	NCT02392624	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Omalizumab Through 48 Weeks in Participants With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU)	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392624	E1 Patientenpopulation
105	NCT00777764	The Safety and Utility of Skin Testing With XOLAIR¶© (Omalizumab) and Placebo Omalizumab (Formulation Excipients)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777764	E5 Studientyp
106	NCT00180011	Efficacy of Omalizumab as Add on Therapy for Minority Patients With Moderate to Severe Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00180011	E5 Studientyp
107	NCT00673218	The Effect of Xolair on Inhibiting Leukotriene and Cytokine (IL-4 and IL-13) Release From Blood Basophils	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673218	E4 Endpunkte
108	NCT00084097	Omalizumab to Treat Eosinophilic Gastroenteritis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084097	E1 Patientenpopulation
109	NCT01703312	A Study Evaluating the Efficacy of QGE031 Compared to Omalizumab in Patients With Allergic Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703312	E1 Patientenpopulation
110	NCT01912872	Study to Assess the Efficacy and Safety of Omalizumab Treatment on ICS Reduction for	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912872	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
		Severe IgE-mediated Asthma			
111	NCT00482508	Safety and Tolerability of Omalizumab in Poorly Controlled Moderate to Severe Asthma Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482508	E5 Studientyp
112	NCT02023151	Predicting the Clinical Response to Omalizumab With Anti-IgE Ab Response or Syk Expression in Basophils	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023151	E5 Studientyp
113	NCT00232050	Study of Omalizumab in Moderate to Severe Bronchial Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00232050	E7 Vollpublikation verfügbar
114	NCT00813748	Pharmacosurveillance Data Repository of Patients With and Without History of Anaphylactic Reactions Subsequent to Xolair Dosing	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813748	E5 Studientyp
115	NCT00932282	Peanut Oral Immunotherapy and Anti-Immunoglobulin E (IgE) for Peanut Allergy	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932282	E1 Patientenpopulation
116	NCT02550106	Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Non Responding to Initial Standard antihistaminE Treatment	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550106	E5 Studientyp
117	NCT00482248	Safety and Tolerability of Omalizumab in Adults and Adolescents With Severe Allergic Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482248	E5 Studientyp
118	NCT02300701	Role of Anti-IgE in Severe Childhood Eczema	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300701	E1 Patientenpopulation
119	NCT00639691	A Compassionate Access Protocol to Assess the Safety of XolairTM (Omalizumab) in Patients ((≥ 6 Years Old) With Severe Allergic Asthma Who Remain Symptomatic Despite Optimal Therapy	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00639691	E5 Studientyp
120	NCT00367016	Immunologic Basis of Anti-IgE Therapy (Study II: On Patients With Asthma)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00367016	E1 Patientenpop

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
					ulation
121	NCT01333293	The Effect of Xolair ¶© (Omalizumab) in Mastocytosis Patients	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333293	E1 Patientenpopulation
122	NCT02166151	Efficacy and Safety of Omalizumab in Chronic Idiopathic Urticaria	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02166151	E1 Patientenpopulation
123	NCT00046748	Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients With Severe Persistent Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046748	E7 Vollpublikation verfügbar
124	NCT00260702	Omalizumab to Treat Hyper-IgE (Job's) Syndrome	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00260702	E1 Patientenpopulation
125	NCT01776177	The REALITY Study - a Real-life Long-term Analysis of Xolair Therapy	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776177	E5 Studientyp
126	NCT00109200	A Continued Access Protocol to Provide Xolair to Patients With Severe Allergic Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109200	E5 Studientyp
127	NCT00434434	A Study of Omalizumab in the Prevention of Allergen Induced Airway Obstruction in Adults With Mild Allergic Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434434	E1 Patientenpopulation
128	NCT01460862	Impact of Omalizumab on Corticosteroid Use, Emergency Room Visits and Hospitalizations	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460862	E5 Studientyp
129	NCT00377390	ICATA Asthma Mechanistic Study	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00377390	E5 Studientyp
130	NCT00242359	A Pilot Study Investigating the Effect of Omalizumab (Xolair) in Work-Related Animal Induced Asthma	Withdrawn	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242359	E5 Studientyp
131	NCT00382148	A Study of Xolair in Peanut-Allergic Subjects Previously Enrolled in Study Q2788g	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00382148	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
132	NCT00109187	An Extension Study of Xolair in Moderate to Severe, Persistent Asthma Patients Who Completed Study Q2143g	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109187	E5 Studientyp
133	NCT01678092	Single Center Study Using Omalizumab in Subjects With Atopic Dermatitis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678092	E1 Patientenpopulation
134	NCT01544348	A Phase 1, Randomized, Placebo-controlled, Dose-escalation Safety Study of MEDI4212 in Subjects With IgE >= 30 IU/mL	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544348	E1 Patientenpopulation
135	NCT00822783	Study to Determine the Effect of an Anti-IgE Agent on Inflammatory Cells in the Skin of Atopic Dermatitis Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00822783	E1 Patientenpopulation
136	NCT00086606	A Safety and Efficacy Study of Xolair in Peanut Allergy	Terminated	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086606	E1 Patientenpopulation
137	NCT02570984	Controlling and Preventing Asthma Progression and Severity in Kids	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570984	E1 Patientenpopulation
138	NCT01510626	Omalizumab With Oral Food Immunotherapy in Children and Adults With Food Allergies Open Label Safety Study in a Single Center	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510626	E5 Studientyp
139	NCT02477332	Dose-finding Study of QGE031 as add-on Therapy to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With CSU	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477332	E1 Patientenpopulation
140	NCT00226200	Soluble CD23 Expression in Asthma Patients Treated With OMA	Terminated	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00226200	E7 Vollpublikation verfügbar
141	NCT00401596	A Study to Evaluate the Safety of Xolair in Moderate to Severe Persistent Asthma Patients (ALTO)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401596	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
142	NCT00373061	An Observational Study of the Use and Safety of Xolair During Pregnancy	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00373061	E5 Studientyp
143	NCT01002976	Correlation Between IgE Parameters and the Response to Omalizumab in Subjects With Severe Asthma	Withdrawn	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002976	E5 Studientyp
144	NCT01922037	An Observational Study in Patients With Asthma Initiating Treatment With Xolair (Omalizumab)	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922037	E5 Studientyp
145	NCT00252135	A Study of Xolair to Evaluate Effectiveness and Long-Term Safety in Patients With Moderate to Severe Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00252135	E5 Studientyp
146	NCT00189228	Immune Dysfunction in Allergic Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189228	E5 Studientyp
147	NCT00130234	Effect of Anti-IgE in Chronic Urticaria	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00130234	E1 Patientenpopulation
148	NCT01397760	Retrospective Study for Description of The Use Of Omalizumab In Patients With Difficult To Control Asthma	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397760	E5 Studientyp
149	NCT00283504	A Description of Inflammatory Cell Types In Moderate to Severe Pediatric Asthma: Eosinophilic and Non Eosinophilic Sputum Markers While on Anti-IgE Therapy	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283504	E5 Studientyp
150	NCT00162773;	Effect of Anti-IgE in Non-Allergic Asthma	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162773	E1 Patientenpopulation
151	NCT02194530	Reduction of Peanut Reactivity and Immune Modulation With Anti-IgE Therapy	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194530	E5 Studientyp
152	NCT02293265	Cross-sectional Study for Identification and Description of Severe Asthma Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293265	A3 Duplikat
153	NCT00350376	Impact of Asthma Treatments on Daily Activities	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00350376	E5

Nr.	Register ID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
					Studientyp
154	NCT01995747	The Effect of Anti-C×æmX on IgE Production	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995747	E5 Studientyp
155	NCT02124226	Low-dose Methotrexate for Reduction GINA 5 Medications in Chronic Severe Asthma	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124226	E2 Intervention
156	NCT01623544	Asthma Comparative Effectiveness Study	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623544	E5 Studientyp
157	NCT01449409	Reduce IDentified UNcontrolled Asthma	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449409	E5 Studientyp
158	NCT01219036	The Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide in the Identification of Non-adherence in Difficult Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219036	E5 Studientyp
159	NCT01526707	The Use of FKBP51 in the Identification of Non-adherence to Inhaled Corticosteroids in Difficult Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526707	E5 Studientyp
160	NCT01961258	'SEVERE ASTHMA' in the COMMUNITY	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961258	E5 Studientyp

Tabelle 4-331: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien– Indirekter Vergleich

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1: Mepolizumab					
161	2015-001152-29	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	DE(Ongoing) NL(Ongoing) EE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001152-29	E5 Studientyp
162	2009-014415-12	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled ref..	DE(Completed) GB(Ongoing) FR(Ongoing) PL(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014415-12	E2 Intervention
163	2012-001644-21	MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials	BE(Completed) GB(Completed) DE(Completed) IT(Completed) ES(Completed) NL(Completed) CZ(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001644-21	E5 Studientyp
164	2010-022510-11	A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with ele..	DE(Completed) EE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022510-11	E5 Studientyp
165	2014-000314-54	Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects with a History of Life Threatening/Seriously Debilitating Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial	IT(Ongoing) DE(Ongoing) NL(Ongoing) ES(Ongoing) BE(Ongoing) CZ(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000314-54	E5 Studientyp
166	2014-002513-27	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab	IT(Ongoing) SK(Ongoing) BE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-	E7 Vollpublikati

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic..	DE(Ongoing) CZ(Ongoing) EE(Ongoing) ES(Ongoing) NL(Ongoing)	002513-27	on verfügbar
167	2008-003772-21	A TWO-PART, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF MEPOLIZUMAB (SB-240563) IN REDUCING THE NEED FOR SURGERY IN SUBJECTS WITH SEVERE BILATERAL NAS..	NL(Completed) GB(Completed) BE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003772-21	E1 Patientenpopulation
168	2012-001643-51	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	GB(Ongoing) DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001643-51	E5 Studientyp
169	2005-006074-10	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563) (0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/k..	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006074-10	E1 Patientenpopulation
170	2012-001251-40	MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncon..	BE(Completed) GB(Ongoing) DE(Completed) ES(Ongoing) IT(Completed) Outside EU/EEA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001251-40	E7 Vollpublikation verfügbar
171	2007-000838-39	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	FR(Ongoing) BE(Ongoing) GB(Ongoing) DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000838-39	E5 Studientyp
172	2004-000929-30	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Phase III Study to Evaluate Corticosteroid-reduction and -sparing	IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000929-30	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		Effects of Mepolizumab 750 mg Intravenous in Subjects w..			
173	2014-002666-76	An open-label study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002666-76	E5 Studientyp
174	2014-003162-25	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921 (Placebo-controlled Study of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in..	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003162-25	E5 Studientyp
175	2012-001497-29	MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma	GB(Completed) DE(Completed) NL(Completed) CZ(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001497-29	E7 Vollpublikation verfügbar
176	2013-004297-98	Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level	NL(Ongoing) SK(Ongoing) DE(Ongoing) GB(Ongoing) DK(Ongoing) RO(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004297-98	E1 Patientenpopulation
177	2011-000586-12	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations	NL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000586-12	E1 Patientenpopulation
178	2013-004298-28	Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	SE(Ongoing) CZ(Ongoing) PL(Ongoing) IT(Ongoing) BE(Ongoing) ES(Ongoing) EE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004298-28	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
			GR(Ongoing)		
179	2006-001791-20	A Phase II, single center open label, prospective trial to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab for patients with refractory or relapsing Churg Strauss Syndrome	DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001791-20	E1 Patientenpopulation
180	2012-004385-17	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving St..	BE(Ongoing) DE(Ongoing) GB(Ongoing) IT(Ongoing) ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17	E1 Patientenpopulation
181	2004-000930-35	An open-label extension study to study 100185, to evaluate long-term safety, efficacy and optimal dosing frequency of 750mg intravenous mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome	IT(Completed) BE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000930-35	E5 Studientyp
182	2005-001932-61	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001932-61	E2 Intervention
183	2015-001868-19	A randomized, double-blind, placebo-controlled, mono-center study to evaluate the effects of mepolizumab on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: the MEMORY study	DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001868-19	E7 Vollpublikation verfügbar
184	2008-002353-20	an open-label study to evaluate safety and efficacy of 750 mg intravenous mepolizumab in subjects with steroid refractory eosinophilic cystitis	BE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002353-20	E5 Studientyp
185	2014-000884-42	A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pu..	DE(Completed) IT(Ongoing) DK(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	E1 Patientenpopulation
186	2013-003073-10	A Phase III, 24 week, randomized, double blind,	IT(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fix..	SK(Ongoing) DE(Ongoing) CZ(Ongoing) PL(Ongoing) BG(Ongoing) EE(Ongoing) HU(Ongoing)	search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	Patientenpopulation
187	2013-001827-38	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic..	DE(Completed) IT(Completed) RO(Ongoing) HU(Completed) SK(Completed) PL(Completed) EE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	E1 Patientenpopulation
Suchstrategie 2: Omalizumab					
188	2014-005127-27	Markers of Efficacy of Xolair (Omalizumab) in Chronic Spontaneous Urticaria	NL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005127-27	E1 Patientenpopulation
189	2014-005424-97	A phase IV, multicenter, single-arm and open-label study to explore the impact on quality of life of omalizumab (Xolair-«) in patients with chronic spontaneous urticaria (CSU) who remain symptomatic..	FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005424-97	E5 Studientyp
190	2009-012108-15	Korrelation von freiem IgE mit klinischen Parametern bei Asthma-Patienten unter Therapie mit Omalizumab, einem monoklonalen Antik+Ârper gegen k+Ârpereigenes IgE	DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012108-15	E5 Studientyp
191	2010-022785-27	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOSE-RANGING, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO Evaluate the efficacy, RESPONSE DURATION and safety OF XOLAIR (OMALIZUMAB) IN PATIENTS WITH CHRONIC IDI..	DE(Completed) DK(Completed) IT(Completed) ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022785-27	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
192	2010-022782-99	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF XOLAIR (OMALIZUMAB) IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA (..	DE(Completed) DK(Completed) IT(Completed) ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022782-99	E1 Patientenpopulation
193	2009-009498-87	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study Of Xolair (Omaluzimab) In Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic With Anith..	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009498-87	E1 Patientenpopulation
194	2007-001013-41	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy of Xolair in an allergen bronchoprovocation study in two asthmatic populations defined by serum IgE concentrations	DE(Completed) NL(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001013-41	E7 Vollpublikation verfügbar
195	2011-005615-87	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 12-week, parallel-group study with a 6 week follow up period to demonstrate efficacy and safety of subcutaneous Omalizumab in patients wi..	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005615-87	E1 Patientenpopulation
196	2006-005404-13	A randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to assess the efficacy and safety of Omalizumab in adult patients with chronic urticaria who exhibit IgE a..	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005404-13	E1 Patientenpopulation
197	2010-022784-35	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED SAFETY STUDY OF XOLAIR (OMALIZUMAB) IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA (CIU) WHO REMAIN SYMPTOMATIC DESPITE TREATME..	GB(Completed) DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022784-35	E1 Patientenpopulation
198	2009-009498-87	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study Of	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-	E1 Patientenpop

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		Xolair (Omaluzimab) In Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic With Anith..		009498-87	ulation
199	2011-003746-41	A two-center, double blind, placebo-controlled study in parallel design to assess the efficacy and safety of 150 and 300 mg omalizumab in subjects with antihistamine-resistant cold contact urticari..	DE(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003746-41	E1 Patientenpopulation
200	2013-002770-43	Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled parallel clinical trial to assess efficacy and safety of Omalizumab (Xolair-«) in a new indication: cholinergic urticaria	ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002770-43	E1 Patientenpopulation
201	2014-005559-16	A multicenter, randomized, double-blind, placebo and active-controlled phase 2b dose-finding study of QGE031 as add-on therapy to investigate the efficacy and safety in patients with Chronic Sponta..	ES(Ongoing) GB(Ongoing) GR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005559-16	E1 Patientenpopulation
202	2009-009154-25	The effect of a humanised monoclonal anti-IgE antibody (omalizumab) on disease control and bronchial mucosal inflammation in non-atopic (GÇ£intrinsicGÇØ) asthma	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009154-25	E1 Patientenpopulation
203	2011-004254-25	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 28-week treatment study with an 8 week follow-up period to investigate the impact of subcutaneous Omalizumab on quality of life measures..	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004254-25	E1 Patientenpopulation
204	2005-001099-11	A randomized, open label, parallel-group, international, multicenter study evaluating persistency of response to omalizumab during 32 weeks treatment given as add on to optimized asthma therapy in ..	GB(Completed) IE(Completed) ES(Completed) DK(Completed) SE(Completed) DE(Completed) HU(Completed) PT(Not	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001099-11	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
			Authorised) IT(Completed) BE(Completed) GR(Prematurely Ended)		
205	2012-002298-69	A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo and Active-Controlled study with exploratory dose-ranging, to investigate the efficacy and safety of 16 weeks treatment with subcutaneous QGE031 in..	FI(Ongoing) CZ(Ongoing) PT(Ongoing) GB(Ongoing) HU(Ongoing) IT(Ongoing) DE(Ongoing) PL(Ongoing) FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002298-69	E2 Intervention
206	2012-003350-84	A randomized, double-blind, placebo- and comparator-controlled study evaluating the effect of multiple doses of QGE031 compared to omalizumab in asthma induced by allergen bronchial provocation	SE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003350-84	E1 Patientenpopulation
207	2012-005625-78	Food Allergy Surpression Therapy during protection with Xolair	SE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005625-78	E5 Studientyp
208	2007-006648-23	An exploratory, randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy of multiple doses of omalizumab in cystic fibrosis complicated with allergic bronchopulmonary aspergillosis	DE(Prematurely Ended) BE(Completed) NL(Prematurely Ended) GB(Prematurely Ended) IE(Prematurely Ended) IT(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006648-23	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
209	2007-004653-29	A randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to explore the effects of 78 weeks omalizumab treatment as add on therapy on airway inflammation and remodeling in..	DE(Completed) FR(Completed) NL(Completed) GB(Ongoing) SE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004653-29	E7 Vollpublikation verfügbar
210	2010-018559-84	AMBITIOUS Atopic Dermatitis Biomarker Identification Trial in Omalizumab Usage Single-arm trial to identify potential markers underlying variability in response to Omalizumab (Xolair-«) treatment i..	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018559-84	E1 Patientenpopulation
211	2013-004910-16	Therapeutic multicentric phase II trial evaluating the efficacy of omalizumab (Xolair -«) in idiopathic refractory severe solar urticaria	FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004910-16	E1 Patientenpopulation
212	2009-017306-36	ANTI-IGE THERAPY (OMALIZUMAB) IN IGE-ACPA POSITIVE RA	NL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017306-36	E1 Patientenpopulation
213	2006-002771-40	Importance of IgE antibody fraction size on allergen sensitivity of basophils from cat allergic patients on Xolair. A pilot study	SE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002771-40	E2 Intervention
214	2006-003524-11	Clinical and biological effects of Anti-IgE (Omalizumab) in patients with bilateral nasal polyposis and asthma	BE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003524-11	E1 Patientenpopulation
215	2010-020841-29	The role of anti-IgE (omalizumab) in the management of severe recalcitrant paediatric atopic eczema	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020841-29	E1 Patientenpopulation
216	2010-024113-31	Ensayo cl+¡nico multic+®ntrico, doble ciego, controlado con placebo, cruzado (2x2) con aleatorizaci+¦n de la secuencia, para evaluar la eficacia y seguridad de Omalizumab (Xolair-«, Novartis) en una nu..	ES(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024113-31	E1 Patientenpopulation
217	2011-004216-31	A phase II, multi-centre, randomized, double blind, placebo-controlled study to determine the mode of	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-	E1 Patientenpop

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		action of omalizumab in patients with chronic idiopathic urticaria (CIU) who remain symptomatic..		004216-31	ulation
218	2006-005917-36	Estudio abierto, de un +¦nico grupo, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de omalizumab l+¡quido administrado por v+¡a subcut+ínea en una jeringa de seguridad pre-cargada (75 mg o 150 mg) durant..	ES(Completed) DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005917-36	E5 Studientyp
219	2008-006559-27	Exploratory study on Omalizumab in patients affected by Painful Bladder Syndrome	IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006559-27	E1 Patientenpop ulation
220	2012-002106-48	An Investigative Study to characterize gene expression patterns in myeloid cells that are triggered during acute asthma exacerbations, and to identify associated genes/gene networks that are Omaliz..	IE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002106-48	E5 Studientyp
221	2010-022864-12	Effect of Omalizumab (Xolair) on the threshold of degranulation and the composition of intracellular granules in skin mast cells and peripheral basophilic granulocytes before and during omalizumab ..	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022864-12	E1 Patientenpop ulation
222	2009-010937-38	A 16-week treatment, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the effect of omalizumab on the expression of Fc+ÁRI receptors of blood basophils and d..	FR(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010937-38	E1 Patientenpop ulation
223	2009-010914-31	Eficacia cl+¡nica y cambios histol+¦gicos secundarios al tratamiento con omalizumab en asm+íticos al+®rgicos en estadio V de la gina	ES(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010914-31	E5 Studientyp
224	2006-005588-24	Multi-center, open-label, multiple dose study in mild to moderate asthmatics (with IgE/body weight combinations above that in the SmPC dosing table)	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005588-24	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		to determine safety, tolerability, pharmacokinet..			
225	2005-003860-47	A randomized, 20 week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose, multicenter study to assess the efficacy and safety of Omalizumab in combination with Depigoid, versus Depigo..	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003860-47	E2 Intervention
226	2008-001414-25	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat -« inhaler (5 ++g/day) over 48 ..	DE(Completed) NL(Ongoing) IT(Completed) GB(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001414-25	E2 Intervention
227	2008-001413-14	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat -« inhaler (5 ++g/day) over 48 ..	DE(Completed) NL(Completed) IT(Completed) GB(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001413-14	E2 Intervention
228	2009-014582-51	Pilot study - sequential combination therapy using selective immunoglobulin apheresis and omalizumab in patients with severe atopic dermatitis and elevated total IgE levels	DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014582-51	E1 Patientenpopulation
229	2004-004110-17	Full title of the trial : An open-label, multicentre, dose-escalating phase I/II trial of 3-weekly rhuMAb 2H7 in patients with follicular non HodgkinGÇÖs lymphoma	SE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004110-17	E1 Patientenpopulation
230	2004-002132-26	A randomized placebo-controlled, multicenter, blinded Phase I/II study of the safety of escalating single intravenous doses of ocrelizumab (Ro 496-4913, PRO70769, rhuMAb 2H7) in patients with moder..	GB(Ongoing) ES(Temporarily Halted)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002132-26	E1 Patientenpopulation
231	2011-000897-80	PHASE II RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF	CZ(Completed) GB(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000897-80	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		rhuMAb BETA7 IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS	ES(Prematurely Ended) DE(Completed) HU(Prematurely Ended)		
232	2010-024099-25	A randomized, multi-center cross-over study to evaluate patient preference and Health Care Professional (HCP) satisfaction with subcutaneous (SC) administration of trastuzumab in HER2-positive earl..	ES(Ongoing) SE(Ongoing) GB(Ongoing) DK(Ongoing) DE(Ongoing) IT(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024099-25	E2 Intervention
233	2004-004546-41	A phase II trial assessing bevacizumab in the treatment of advanced or metastatic angiosarcoma	FI(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004546-41	E2 Intervention
234	2005-001316-47	Bevacizumab (AvastinGäó), dacarbazine and interferon +¦-2a (Roferon-A; IFN +¦-2a) combination as a first-line therapy in patients with locally advancing or metastatic melanoma	FI(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001316-47	E2 Intervention
235	2011-003409-36	A Phase II Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety of rhuMAb Beta7 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis	BE(Ongoing) DE(Completed) CZ(Completed) ES(Completed) GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003409-36	E1 Patientenpopulation
236	2006-002295-18	ACT: Avastin and Chemotherapy followed by Avastin alone or in combination with Tarceva for the treatment of metastatic colorectal cancer	DK(Completed) SE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002295-18	E2 Intervention
237	2012-003554-83	A double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter phase III study evaluating the efficacy and safety of pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy in patients with HER2-p..	ES(Ongoing) AT(Ongoing) DE(Ongoing) FI(Ongoing) NL(Ongoing) BE(Ongoing) HU(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003554-83	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
			BG(Ongoing) PL(Ongoing)		
238	2006-003844-41	Feasibility study of R-CHOP plus bevacizumab in patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003844-41	E2 Intervention
239	2006-003149-17	Phase I study of concurrent with involved-field thoracic radiotherapy for inoperable non-squamous cell lung cancer, followed by both concurrent and maintenance Bevacizumab	NL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003149-17	E2 Intervention
240	2008-006414-19	Dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) assessment of the vascular changes induced with bevacizumab alone and in combination with interferon-+¦ in patients with advanced renal cell carcinoma	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006414-19	E2 Intervention
241	2005-003209-10	VEGF, VEGFR1 and VEGFR2 expression in serous epithelial ovarian carcinoma, and its association to the efficacy of bevacizumab combined with paclitaxel and carboplatin as first line treatment	FI(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003209-10	E2 Intervention
242	2005-000557-30	A phase II, open- label, controlled, randomized, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pertuzumab (OmnitargGäó), a recombinant humanized antibody against HER2, in combination with..	GB(Ongoing) HU(Completed) ES(Ongoing) BE(Completed) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000557-30	E2 Intervention
243	2011-002331-25	An Open-Label, Randomized, Multicenter Phase IIa Study Evaluating Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy in Patients with HER2-Positive Advanced Gastric Cancer	DE(Completed) ES(Ongoing) BE(Ongoing) CZ(Completed) NL(Ongoing) IT(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002331-25	E2 Intervention
244	2008-005048-17	A Combined Clinical Phase I/IIa Study of the Safety and Efficacy of Nebulised RPL554 in	NL(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		Healthy Subjects, Allergic Asthmatics, and Allergic Rhinitics		005048-17	
245	2004-002854-78	A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre phase III trial to evaluate the efficacy and safety of adding bevacizumab to gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancre..	AT(Completed) DE(Completed) FI(Completed) GB(Ongoing) SE(Completed) CZ(Completed) ES(Completed) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002854-78	E2 Intervention
246	2012-003070-39	A Randomized, Placebo-Controlled, Phase IIb Dose-Finding Study of CYT003-QbG10, a TLR9-Agonist, in Patients with Moderate to Severe Allergic Asthma not Sufficiently Controlled on Current Standard T..	HU(Prematurely Ended) DE(Prematurely Ended) CZ(Prematurely Ended) PL(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003070-39	E2 Intervention
247	2009-012019-17	A randomised, multicentre, multinational Phase II study to evaluate pertuzumab in combination with trastuzumab given either concomitantly or sequentially with standard anthracycline based chemother..	IT(Ongoing) DE(Ongoing) GB(Ongoing) PT(Ongoing) GR(Prematurely Ended) SE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012019-17	E2 Intervention
248	2008-004149-27	A Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat-Dose study to evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous GSK679586 in Patients with Severe Asthma	NL(Ongoing) DE(Completed) FR(Ongoing) GB(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004149-27	E2 Intervention
249	2008-006801-17	A multicenter randomized phase II study to compare the combination trastuzumab and capecitabine, with or without pertuzumab, in patients with HER2-positive metastatic breast	AT(Ongoing) ES(Ongoing) DE(Ongoing) CZ(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006801-17	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		cancer that have progre..	EE(Completed) HU(Ongoing) GB(Ongoing) IT(Ongoing) FR(Ongoing) BE(Ongoing) NL(Ongoing)		
250	2008-007525-39	A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter regimen finding study of subcutaneously administered AIN457, assessing Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response in patients with..	DE(Completed) IS(Completed) FR(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007525-39	E1 Patientenpopulation
251	2007-004824-19	Bevacizumab in Chronic Lymphocytic Leukemia: a proof of concept study	AT(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004824-19	E2 Intervention
252	2004-000629-32	Multicentre international study of capecitabine -¦ bevacizumab as adjuvant treatment of colorectal cancer	SI(Completed) AT(Completed) CZ(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000629-32	E2 Intervention
253	2010-020664-38	Efficacy and safety of Bevacizumab/Temsirolimus combination after first-line Bevacizumab/IFN combination in advanced renal cell carcinoma	GR(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020664-38	E2 Intervention
254	2004-000315-26	First-line Bevacizumab and Chemotherapy in Metastatic Cancer of the Colon or Rectum. An Expanded Access Program	HU(Completed) IT(Completed) ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000315-26	E2 Intervention
255	2013-000175-33	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma who are on inhaled corticosteroids and a secon..	DE(Completed) BE(Ongoing) GB(Ongoing) HU(Ongoing) IT(Ongoing) CZ(Ongoing) PL(Ongoing) ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000175-33	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
256	2014-001458-40	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM SAFETY STUDY OF HERCEPTIN-« SC IN COMBINATION WITH PERJETA-« AND DOCETAXEL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HER2GêÆPOSITIVE ADVANCED BREAST CANCER (METASTATIC OR LOCA..	PT(Ongoing) GB(Ongoing) IT(Ongoing) ES(Ongoing) HU(Ongoing) BE(Ongoing) DE(Ongoing) BG(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001458-40	E2 Intervention
257	2005-004662-16	Estudio fase I/II de la adici+¦n de erlotinib a la combinaci+¦n de bevacizumab, capecitabina y oxaliplatino a dosis fijas, como terapia de primera l+¡nea en pacientes con adenocarcinoma colorrectal me..	ES(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004662-16	E2 Intervention
258	2006-005505-64	A Randomised Trial Evaluating the VEGF Inhibitor, Bevacizumab (Avastin), as Adjuvant Therapy following Resection of AJCC Stage IIB (T3bN0M0 & T4aN0M0), IIC (T4bN0M0) and III (TxN1-3M0) Cutaneous ..	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005505-64	E2 Intervention
259	2005-005883-10	A phase II study of Bevacizumab with Docetaxel and Capecitabine in the neoadjuvant setting for breast cancer patients	AT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005883-10	E2 Intervention
260	2012-000180-25	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety and tolerability of lebrikizumab in adolescent patients with uncontrolled asthma who are on inhaled co..	DE(Ongoing) PT(Ongoing) HU(Ongoing) IT(Ongoing) CZ(Ongoing) ES(Ongoing) PL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000180-25	E2 Intervention
261	2007-006611-23	Open-label, single-arm, phase II study of bevacizumab (AVASTIN-«) in combination with low-dose interferon as first-line treatment of nephrectomised patients with metastatic clear cell renal cell car..	EE(Completed) LT(Completed) CZ(Completed) NL(Completed) PT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006611-23	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
			GB(Ongoing) FI(Completed) SE(Completed) DE(Completed) GR(Completed) IT(Ongoing)		
262	2011-004205-24	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of LEBRIKIZUMAB in patients with uncontrolled asthma who are on inhaled corticosteroids and second ..	DE(Prematurely Ended) HU(Prematurely Ended) ES(Prematurely Ended) SK(Prematurely Ended) IT(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004205-24	E2 Intervention
263	2010-021349-36	Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Duration of Action of 2 Single Inhaled Doses, 0.036 mg/kg (12X) and 0.072 mg/kg (24X), of RPL554, a Dual PDE 3/4 Inhibitor,..	NL(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021349-36	E2 Intervention
264	2011-001698-22	EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 6 REPEATED DAILY DOSES OF NEBULISED RPL554 0.018 mg/kg (6X) IN ALLERGIC ASTHMATICS	NL(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001698-22	E2 Intervention
265	2011-005334-20	A multicenter, open-label, single-arm study of pertuzumab in combination with trastuzumab and a taxane in first line treatment of patients with HER2- positive advanced (metastatic or locally recurr..	AT(Ongoing) FI(Ongoing) ES(Ongoing) SI(Ongoing) GB(Ongoing) NL(Ongoing) DE(Ongoing) BE(Ongoing) HU(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005334-20	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
			PT(Ongoing) GR(Ongoing) SE(Ongoing) IT(Ongoing) EE(Ongoing) LT(Ongoing) PL(Ongoing)		
266	2013-000176-15	A Phase III, randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma who are on inhaled corticosteroids and a secon..	DE(Completed) BE(Ongoing) GB(Ongoing) HU(Ongoing) IT(Ongoing) CZ(Ongoing) ES(Ongoing) PL(Ongoing) BG(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000176-15	E2 Intervention
267	2006-000378-61	ENSAYO CLINICO DE FASE III MULTIC+ëNTRICO, RANDOMIZADO, CONTROLADO CON PLACEBO, PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE BEVACIZUMAB EN COMBINACI+ôN CON DIVERSOS REG+ìMENES DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTE..	ES(Completed) GB(Ongoing) NL(Completed) SE(Ongoing) GR(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000378-61	E2 Intervention
268	2011-003308-18	A two-cohort, open-label, multicenter Phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab and vinorelbine in first line patients with HER2-positive ..	ES(Ongoing) IT(Ongoing) DE(Ongoing) DK(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003308-18	E2 Intervention
269	2006-005147-28	A randomized, double-blind, parallel group, international study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis continuing methot..	DE(Completed) BE(Ongoing) ES(Temporarily Halted) FR(Ongoing) AT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005147-28	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
			GR(Completed) GB(Ongoing)		
270	2006-005355-16	A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus	GB(Prematurely Ended) FR(Ongoing) DE(Completed) ES(Ongoing) HU(Prematurely Ended) NL(Prematurely Ended) PT(Prematurely Ended) SE(Prematurely Ended) PL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005355-16	E2 Intervention
271	2006-005357-29	A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Two Doses of Ocrelizumab in Subjects With WHO or ISN Class III or IV Nephrit..	GB(Ongoing) FR(Ongoing) DE(Completed) HU(Ongoing) ES(Ongoing) NL(Ongoing) PT(Prematurely Ended) SE(Completed) BG(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005357-29	E2 Intervention
272	2009-017234-51	A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis	DE(Ongoing) FR(Ongoing) IS(Ongoing) NO(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017234-51	E2 Intervention
273	2005-003929-22	ICON7 - A randomised, two-arm, multicentre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with	FR(Ongoing) FI(Completed) DE(Completed) DK(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003929-22	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		epithelial ovarian cancer	SE(Completed) ES(Completed) GB(Ongoing)		
274	2014-000156-28	A MULTICENTER, MULTINATIONAL, PHASE II STUDY TO EVALUATE PERTUZUMAB IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB AND STANDARD NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE-BASED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE, LOCALLY..	DE(Ongoing) GB(Ongoing) ES(Ongoing) PT(Ongoing) PL(Ongoing) DK(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000156-28	E2 Intervention
275	2010-022902-41	A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled comparison of chemotherapy plus trastuzumab plus placebo versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab as adjuvant therapy in pa..	GB(Ongoing) HU(Ongoing) CZ(Ongoing) ES(Ongoing) IE(Ongoing) SE(Ongoing) DK(Ongoing) SI(Ongoing) NL(Ongoing) BE(Ongoing) AT(Ongoing) IT(Ongoing) BG(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022902-41	E2 Intervention
276	2007-002682-12	Protocol GI-04 A PHASE II TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH CAPECITABINE (XELODA) IN FRAIL PATIENTS WITH UNTREATED METASTATIC COLORECTAL CANCER	IE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002682-12	E2 Intervention
277	2010-024216-34	Neoadjuvant Endocrine Treatment +/- Bevacizumab in postmenopausal Patients with Operable Primary, HER2-neu negative Breast Cancer (including Lobular Cancer) (I) not suitable for Chemotherapy or (II..	AT(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024216-34	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
278	2005-005670-71	Dose-finding and Phase II study of the Combination of Bevacizumab rhuMAb VEGF plus low- dose Immunotherapy and Chemotherapy in patients with metastatic Renal Cell Cancer	IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005670-71	E2 Intervention
279	2005-005761-11	The MAX study: A randomised phase II/III study to evaluate the role of Mitomycin C, Avastin and Xeloda in patients with untreated metastatic colorectal cancer	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005761-11	E2 Intervention
280	2009-012010-52	Bevacizumab, Interleukin-2 and Interferon-alpha in metastathic renal cell carcinoma	DK(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012010-52	E2 Intervention
281	2005-000104-13	A multicenter, placebo-controlled, double-blind randomised phase II trial of neoadjuvant treatment with single-agent bevacizumab or placebo, followed by six cycles of docetaxel, doxorubucin, and cy..	IE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000104-13	E2 Intervention
282	2004-004963-32	Bevacizumab (Avastin-«) as inhibitor of collateral tumor vessel growth during transarterial chemoembolisation (TACE) for Hepatocellular Carcinoma (HCC): a pilot trial	AT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004963-32	E2 Intervention
283	2007-006750-26	Preoperative combined RadioChemo-MolecularTargetedTherapie (RC-MTTx) of the locally advanced rectal carcinoma (cT3NxM0) GÇô a phase II pilot study with preoperative application of capecitabine (Xelod..	AT(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006750-26	E2 Intervention
284	2010-024354-11	Preoperative induction chemotherapy in combination with Bevacizumab followed by combined chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high risk of recurrence- phase II pilot study with ..	AT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024354-11	E2 Intervention
285	2006-004983-30	Pre- and postoperative chemotherapy including Bevacizumab in potentially curable metastatic	AT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		colorectal Cancer (mCRC). A multicenter, prospective Phase I/II academic trial		004983-30	
286	2011-002132-10	A randomized, two-arm, open-label, multicenter Phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first line patient..	ES(Ongoing) GB(Ongoing) IT(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002132-10	E2 Intervention
287	2007-002997-72	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB + DOCETAXEL vs. PLACEBO + TRASTUZUMAB + DOCETAXEL IN PREVIOU..	FI(Ongoing) DE(Ongoing) GB(Ongoing) ES(Ongoing) FR(Ongoing) IT(Ongoing) LV(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002997-72	E2 Intervention
288	2011-005975-17	A two-part, randomized Phase II, double-blind, multicenter trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab in combination with standard chemotherapy vs. placebo plus standard chemotherapy in ..	ES(Ongoing) DE(Ongoing) IT(Ongoing) NL(Ongoing) SE(Ongoing) BE(Ongoing) AT(Completed) DK(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005975-17	E2 Intervention
289	2006-004634-32	A randomized, open-label phase III Intergroup study: Effect of adding Bevacizumab to cross over fluoropyrimidine based chemotherapy (CTx) in patients with metastatic colorectal cancer and disease p..	AT(Completed) FI(Completed) FR(Ongoing) ES(Completed) DE(Completed) CZ(Completed) SE(Completed) DK(Completed) PT(Completed) NL(Completed) BE(Completed) EE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004634-32	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
290	2012-004928-38	A phase III clinical trial to evaluate patient-¦s preference of subcutaneous trastuzumab (SC) versus intravenous (IV) administration in patients with HER2 positive Advanced Breast Cancer (ABC) who ..	ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004928-38	E2 Intervention
291	2005-005887-97	Open-label study of bevacizumab (AVASTIN-«) in combination with platinum-containing chemotherapy as first-line treatment of patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer	SI(Ongoing) FI(Completed) SE(Completed) ES(Ongoing) NL(Completed) AT(Completed) CZ(Completed) EE(Completed) DE(Completed) LT(Completed) HU(Completed) GB(Ongoing) PT(Completed) DK(Completed) LV(Completed) IS(Completed) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005887-97	E2 Intervention
292	2009-010390-21	A randomized, open-label, multi-center Phase II trial of bevacizumab and radiotherapy fol-lowed by bevacizumab and irinotecan vs. temozolomide and radiotherapy followed by temo-zolomide monotherapy..	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010390-21	E2 Intervention
293	2006-005619-88	Estudio Fase II de bevacizumab en combinaci+¦n con docetaxel y cisplatino, como tratamiento de primera l+¡nea de pacientes con c+íncer de pulm+¦n no microc+¡tico metast+ísico o localmente avanzado	ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005619-88	E2 Intervention
294	2011-005328-17	A phase III prospective, two-cohort non-randomised, multi-centre, multinational, open label	IE(Ongoing) CZ(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		study to assess the safety of assisted- and self-administered subcutaneous trastuzumab as therapy in pati..	DE(Ongoing) ES(Ongoing) HU(Ongoing) PT(Ongoing) GB(Ongoing) IT(Ongoing) GR(Ongoing) LT(Ongoing) PL(Ongoing) SI(Ongoing) FI(Ongoing) BG(Ongoing) NL(Ongoing) SE(Ongoing)	005328-17	
295	2013-001163-24	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF LEBRIKIZUMAB IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS	DE(Ongoing) IT(Ongoing) ES(Ongoing) PL(Ongoing) GB(Ongoing) BE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001163-24	E2 Intervention
296	2011-004218-41	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of LEBRIKIZUMAB in patients with uncontrolled asthma who are on inhaled corticosteroids and second ..	HU(Prematurely Ended) ES(Prematurely Ended) IT(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004218-41	E2 Intervention
297	2006-002529-21	Open-label study of bevacizumab (Avastin-«) plus taxane monotherapy or in combination for the first-line treatment of patients with locally recurrent or metastatic breast cancer	FI(Completed) NL(Completed) ES(Ongoing) EE(Completed) AT(Completed) CZ(Completed) DE(Completed) LT(Completed) LV(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002529-21	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
			SI(Completed) HU(Completed) SE(Completed) PT(Completed) IT(Completed) GB(Ongoing)		
298	2011-002009-31	A single arm open label multicentre extension study of bevacizumab in patients with solid tumours on study treatment with bevacizumab at the end of a F. Hoffmann-La Roche and/or Genentech sponsored..	CZ(Ongoing) GB(Ongoing) ES(Ongoing) SK(Completed) NL(Ongoing) IT(Ongoing) EE(Ongoing) HU(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002009-31	E2 Intervention
299	2011-001015-32	A prospective randomised Phase III trial to evaluate optimal treatment duration of first-line bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with primary epithelial ovarian,..	DE(Ongoing) FR(Ongoing) FI(Ongoing) DK(Ongoing) SE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001015-32	E2 Intervention
300	2014-001017-61	A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL)	IT(Ongoing) GB(Ongoing) DE(Ongoing) PT(Ongoing) SK(Ongoing) NL(Ongoing) FR(Ongoing) BE(Ongoing) GR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001017-61	E2 Intervention
301	2010-021067-32	An open-label, multicenter extension study of trastuzumab emtansine administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Genentech ..	DE(Ongoing) GB(Ongoing) AT(Completed) BE(Ongoing) HU(Completed) ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021067-32	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
			IT(Ongoing) PT(Ongoing) PL(Ongoing) SE(Ongoing) SI(Ongoing) BG(Ongoing) CZ(Ongoing)		
302	2014-002048-42	An single arm open-label multi-centre extension study of pertuzumab administered as a single agent or in combination with other anti-cancer therapies in patients previously enrolled in a Hoffmann-l..	DE(Ongoing) ES(Ongoing) FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002048-42	E2 Intervention
303	2007-007863-26	A multicentre randomized phase II study to assess the safety and resectability in patients with primarily unresectable liver metastases secondary to colorectal cancer receiving treatment with 5-FU,..	AT(Completed) GB(Ongoing) FR(Ongoing) ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007863-26	E2 Intervention
304	2012-004125-24	A prospective, randomized Phase III trial of carboplatin/gemcitabine/bevacizumab vs. carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian ca..	DE(Ongoing) AT(Ongoing) BE(Ongoing) GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004125-24	E2 Intervention
305	2009-011626-34	A randomized, multi-center, double-blind, proof-of-concept study to assess the effect of multiple infusions of AIN457 (10 mg/kg) versus placebo on disease activity as measured by MRI scans over a 2..	SE(Ongoing) CZ(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011626-34	E2 Intervention
306	2006-003293-10	A randomized, open-label Phase III study to assess efficacy and safety of bevacizumab in combination with capecitabine as first line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer	AT(Completed) GB(Ongoing) SI(Completed) HU(Completed) ES(Ongoing) NL(Completed) GR(Prematurely	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003293-10	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
			Ended) IT(Completed) PL(Completed)		
307	2006-000811-12	A Randomised Phase II/III trial of peri-operative Chemotherapy with or without Bevacizumab in Operable Oesophagogastric Adenocarcinoma and A Feasibility Study Evaluating Lapatinib in HER-2 Positive..	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000811-12	E2 Intervention
308	2005-005548-21	Phase I-II Study of the Combination of Bevacizumab (rhuMAb VEGF) and Erlotinib (EGFR TKI) plus Oxaliplatin and Capecitabine (XELOX) in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: XELOX-TARAV study	IT(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005548-21	E2 Intervention
309	2010-019815-40	Avastin and chemotherapy followed by a KRAS stratified randomization to maintenance treatment for first line treatment of metastatic colorectal cancer	SE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019815-40	E2 Intervention
310	2008-003997-17	A randomized phase III study to determine the efficacy of a taxane and bevacizumab with or without capecitabine as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer	DE(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003997-17	E2 Intervention
311	2004-004021-98	A single arm phase IV study to assess efficacy and safety of bevacizumab in combination with irinotecan and infusional 5-fluorouracil/folinic acid regimens as first line treatment for patients with..	IT(Completed) ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004021-98	E2 Intervention
312	2008-001180-11	An Open-label, single-arm, Phase II study to evaluate the efficacy and the feasibility of bevacizumab (Avastin-«) based on a FOLFOXIRI regimen until progression in patients with previously untreated..	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001180-11	E2 Intervention
313	2007-005422-76	Antiangiogenic Treatment of Advanced or Metastatic Hepatocellular Cancer (HCC) - An open	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		label, stratified, single-arm phase II study of Bevacizumab and RAD001		005422-76	
314	2012-001201-24	A prospective, multicenter, single-arm, phase II study to evaluate the safety of neoadjuvant liposomal doxorubicin (Myocet-«) plus paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in patients with operable..	ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001201-24	E2 Intervention
315	2008-007495-20	A single arm, open-label, multicentre, phase II study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab and trastuzumab combination and sequential capecitabine in patients with HER2-positive local..	AT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007495-20	E2 Intervention
316	2005-000331-14	A phase III clinical trial comparing infusional 5-Fluorouracil (5-FU), Leucovorin and Oxaliplatin (mFOLFOX -6) every 2 weeks with Bevacizumab to the same regimen without Bevacizumab for the treatme..	IE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000331-14	E2 Intervention
317	2010-023324-25	Multicentre randomized phase II study of neoadjuvant trastuzumab plus docetaxel with and without bevacizumab and trastuzumab plus docetaxel plus non-pegylated liposome-encapsulated doxorubicin (NPL..	AT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023324-25	E2 Intervention
318	2007-002105-44	Open GÇô label, non randomized clinical study of Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRI and Avastin in patients with non-resectable liver metastases of colorectal cancer	BG(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002105-44	E2 Intervention
319	2009-016338-29	Essai randomis+® multicentrique de phase III comparant la poursuite du traitement dGÇÖentretien par lGÇÖassociation bevacizumab + taxane versus remplacement par bevacizumab + exemestane chez des patient..	FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016338-29	E2 Intervention
320	2009-016708-21	Essai multicentrique de phase II +®valuant	FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E2

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		l'efficcacit+® et la tol+®rance de l'association de bevacizumab, paclitaxel et capecitabine en premi+¿re ligne chez des patientes atteintes de cancer du sein..		search/search?query=eudract_number:2009-016708-21	Intervention
321	2009-012090-36	A single-arm, open-label phase II study: Treatment beyond progression by adding Bevacizumab to XELOX or FOLFOX chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer and disease progression, un..	BE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012090-36	E2 Intervention
322	2006-005353-30	Estudio internacional, randomizado, doble ciego, con grupos de tratamiento paralelos para evaluar la seguridad y eficacia de ocrelizumab en combinaci+¦n con metotrexato (MTX) comparado con MTX como ..	ES(Completed) AT(Completed) LT(Completed) IT(Completed) GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005353-30	E2 Intervention
323	2008-000783-16	Multicenter, phase II trial assessing the efficacy and safety of bevacizumab (Avastin-«) combined to trastuzumab (Herceptin-«) based chemotherapy in patients with primary inflammatory HER2+ breast ca..	FR(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000783-16	E2 Intervention
324	2007-002797-56	Phase III study of an optimized chemotherapy + Avastin strategy +/- Tarceva in metastatic colorectal cancer	AT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002797-56	E2 Intervention
325	2005-000802-30	Phase II study of the combination of Bevacizumab (rhuMab VEGF) plus Capecitabine with pre-operative standard radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer	IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000802-30	E2 Intervention
326	2008-002322-11	ARTemis : Avastin-« Randomised Trial with nEo-adjuvant cheMotherapy for patients wIth early breaSt cancer	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002322-11	E2 Intervention
327	2005-001012-41	Phase II Study of the Combination of Bevacizumab (rhuMAb VEGF) and Oxaliplatin plus Capecitabine (XELOX) in Patients with Advanced	IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001012-41	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		Colorectal Cancer			
328	2011-001629-25	An open label extension study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of AIN457 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis	CZ(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001629-25	E2 Intervention
329	2013-004625-81	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF LEBRIKIZUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MILD TO MODERATE ASTHMA	CZ(Ongoing) BG(Ongoing) GB(Ongoing) SK(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004625-81	E2 Intervention
330	2004-000715-26	A Randomized, Three Arm Multinational Phase III Study to Investigate Bevacizumab (q3w or q2w) in Combination With Either Intermittent Capecitabine Plus Oxaliplatin (XELOX) (q3w) or Fluorouracil/ Le..	FI(Completed) SE(Completed) DE(Completed) HU(Completed) GB(Ongoing) CZ(Ongoing) ES(Ongoing) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000715-26	E2 Intervention
331	2010-022645-14	An open-label, randomized, Phase IIIb trial evaluating the efficacy and safety of standard of care +/- continuous bevacizumab treatment beyond progression of disease (PD) in patients with advanced ..	ES(Ongoing) AT(Ongoing) NL(Ongoing) FR(Ongoing) DK(Ongoing) DE(Ongoing) GR(Ongoing) IT(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022645-14	E2 Intervention
332	2012-000190-24	A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER TRIAL TO ASSESS THE ORAL CORTICOSTEROIDGÇôSPARING EFFECT OF LEBRIKIZUMAB IN PATIENTS WITH SEVERE CORTICOSTEROID-DEPENDENT ASTHMA	GB(Ongoing) CZ(Ongoing) BE(Ongoing) SI(Ongoing) NL(Ongoing) PL(Ongoing) BG(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000190-24	E2 Intervention
333	2007-001105-13	Estudio de fase II multic+®ntrico, internacional,	ES(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E2

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		randomizado de trastuzumab y docetaxel frente a trastuzumab, docetaxel y pertuzumab, comparado con trastuzumab y pertuzumab en pacientes con c+íncer ..	AT(Completed) IT(Completed) PL(Completed) GB(Ongoing) SE(Completed)	search/search?query=eudract_number:2007-001105-13	Intervention
334	2012-004902-82	A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III TRIAL COMPARING TRASTUZUMAB PLUS PERTUZUMAB PLUS A TAXANE FOLLOWING ANTHRACYCLINES VERSUS TRASTUZUMAB EMTANSINE PLUS PERTUZUMAB FOLLOWING ANTHRACYCL..	IT(Temporarily Halted) GB(Ongoing) HU(Ongoing) DE(Temporarily Halted) CZ(Ongoing) ES(Temporarily Halted) BE(Ongoing) SE(Ongoing) PL(Ongoing) FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004902-82	E2 Intervention
335	2009-011000-34	A 16-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-finding study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of subcutaneous AIN457 followed by an exten..	DE(Completed) CZ(Completed) HU(Completed) BE(Completed) SK(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011000-34	E2 Intervention
336	2011-003502-24	A Phase 2, Open Label, Multicenter, Randomized Trial Comparing Tivozanib in Combination with mFOLFOX6 with Bevacizumab in Combination with mFOLFOX6 in Stage IV Metastatic Corectal Cancer (mCRC) Sub..	BE(Completed) GB(Completed) CZ(Completed) ES(Completed) AT(Completed) HU(Completed) FI(Completed) NL(Ongoing) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003502-24	E2 Intervention
337	2008-003283-20	Estudio de fase II abierto, con un solo grupo de tratamiento, de bevacizumab en combinaci+¦n con	ES(Ongoing) FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		trastuzumab y capecitabina como tratamiento en primera l+¡nea de pacientes con c+íncer de mama localmen..	SE(Completed) SK(Completed) DK(Completed)	003283-20	
338	2012-000072-42	A randomised phase IIb trial of bevacizumab added to temozolomide -¦ irinotecan for children with refractory/relapsed neuroblastoma GÇô BEACON-Neuroblastoma Trial	GB(Ongoing) IE(Ongoing) NL(Ongoing) ES(Ongoing) IT(Ongoing) AT(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000072-42	E2 Intervention
339	2006-001365-42	A randomized, open-label, 2-arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with trastuzumab / docetaxel compared with trastuzumab / docetaxel al..	AT(Completed) IT(Ongoing) CZ(Completed) ES(Completed) GB(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001365-42	E2 Intervention
340	2014-000049-56	A phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of lebrikizumab in patients with persistent moderate to severe atopic dermatitis that is inadequat..	DE(Ongoing) CZ(Ongoing) ES(Ongoing) FI(Ongoing) NL(Ongoing) PL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000049-56	E2 Intervention
341	2007-001128-11	An international multi-centre open-label 2-arm phase III trial of adjuvant bevacizumab in triple negative breast cancer	GB(Ongoing) FR(Ongoing) AT(Completed) NL(Completed) BE(Completed) CZ(Completed) GR(Completed) FI(Completed) DE(Completed) IT(Completed) ES(Completed) PT(Completed) SE(Completed) PL(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001128-11	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
342	2009-010000-28	An open-label, multi-center study of the safety and tolerability of the combination of Trastuzumab-MCC-DM1 (T-DM1) with docetaxel, and potentially pertuzumab, for treatment for patients with advanc..	GB(Ongoing) FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010000-28	E2 Intervention
343	2014-000808-10	PREDIX HER2 - Neoadjuvant response-guided treatment of HER2 positive breast cancer. Part of a set of translational phase II trials based on molecular subtypes	SE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000808-10	E2 Intervention
344	2006-005330-20	A randomized, double-blind, parallel group, international study to evaluate the safety and efficacy of ocrelizumab compared to placebo in patients with active rheumatoid arthritis who have an in..	BE(Ongoing) DE(Completed) FR(Ongoing) HU(Completed) ES(Temporarily Halted) NL(Completed) SI(Completed) SE(Completed) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005330-20	E2 Intervention
345	2014-005438-69	AN OPEN-LABEL, MULTICENTER EXTENSION STUDY OF ONARTUZUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS ON STUDY TREATMENT PREVIOUSLY ENROLLED IN AN F. HOFFMANN-LA ROCHE- AND/OR GENENTECH-SPONSORED STUDY	ES(Ongoing) LV(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005438-69	E2 Intervention
346	2015-001122-42	A Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of lebrikizumab in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a history of exacerbations	HU(Ongoing) PL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001122-42	E1 Patientenpopulation
347	2009-013410-26	An open-label, randomized, multicenter, phase II, comparative, exploratory study on neoadjuvant treatment with trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel plus bevacizumab	FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013410-26	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		accordin..			
348	2011-002191-16	A Phase II pilot study to assess efficacy and safety of capecitabine and irinotecan plus bevacizumab followed by capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab or the reverse sequence in patients wi..	AT(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002191-16	E2 Intervention
349	2007-004169-16	Estudio fase II multic+®ntrico, abierto, no aleatorizado para evaluar la eficacia de una combinaci+¦n con bevacizumab y quimioterapia secuencial, como tratamiento de pacientes con c+íncer de mama oper..	ES(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004169-16	E2 Intervention
350	2006-003472-35	Essai randomis+® de phase II +®valuant lGÇÖefficacit+® et la tol+®rance de deux strat+®gies n+®oadjuvantes avec bevacizumab, visant +á optimiser le traitement de patients atteints dGÇÖun cancer rectal localem..	FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003472-35	E2 Intervention
351	2007-005759-41	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, International Study to Evaluate the safety and Efficacy of Ocrelizumab Given as a Single Infusion or Dual Infusion Compared with Placebo in Patients with..	FR(Ongoing) ES(Ongoing) DE(Prematurely Ended) GB(Ongoing) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005759-41	E2 Intervention
352	2006-005144-84	Essai de phase II +®valuant lGÇÖefficacit+® et la tol+®rance de bevacizumab associ+® +á une chimioth+®rapie dans le traitement de patients atteints de tumeurs endocrines digestives bien diff+®renci+®es, prog..	FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005144-84	E2 Intervention
353	2010-022065-10	Effect of angiogenesis inhibiting therapy in patients progressing on endocrine treatment and patients with triple negative breast cancer - a translational phase II study within the Swedish Associa..	SE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022065-10	E2 Intervention
354	2006-006626-26	A Phase III, Multicenter, Placebo-Controlled,	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E2

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		Double-Blind, Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Bevacizumab in Combination with Tarceva (erlotinib) Compared With Tarceva Alone For..	BE(Ongoing) BG(Prematurely Ended) SE(Completed) IT(Prematurely Ended)	search/search?query=eudract_number:2006-006626-26	Intervention
355	2010-020101-32	A RANDOMIZED, PHASE II, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF METMAB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AND BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH METASTATIC, ..	ES(Completed) FR(Ongoing) BE(Ongoing) DE(Completed) GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020101-32	E2 Intervention
356	2011-005655-13	A phase II trial to evaluate safety and efficacy of combined trastuzumab and AUY922 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with HER2 - overexpression or - amplification or - mutation	DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005655-13	E2 Intervention
357	2013-000829-31	A LOCAL, OPEN LABEL, MULTICENTRE, PHASE IIIB STUDY, INVESTIGATING SUBCUTANEOUS TRASTUZUMAB ADMINISTERED AT HOME WITH SINGLE INJECTION DEVICE IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER	NL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000829-31	E2 Intervention
358	2006-006624-19	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE IIIb TRIAL COMPARING BEVACIZUMAB THERAPY WITH OR WITHOUT ERLOTINIB AFTER COMPLETION OF CHEMOTHERAPY WITH BEVACIZUMAB FOR THE FIRST-LINE TREATM..	GB(Ongoing) BE(Ongoing) BG(Prematurely Ended) ES(Ongoing) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006624-19	E2 Intervention
359	2007-000175-42	A double-blind, randomised, multicenter, phase III study of bevacizumab in combination with capecitabine and cisplatin versus placebo in combination with capecitabine and cisplatin, as	BE(Completed) ES(Ongoing) GB(Ongoing) DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000175-42	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		first-line t..	IT(Completed)		
360	2008-008336-85	A single-arm Phase II clinical study of the combination of carboplatin and weekly paclitaxel plus bevacizumab as first-line treatment in patients with epithelial ovarian cancer	FR(Ongoing) NL(Completed) GB(Ongoing) SE(Completed) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008336-85	E2 Intervention
361	2006-005834-19	A phase III trials program exploring the integration of Bevacizumab, Everolimus (RAD001), and Lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimes for primary breast cancer	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005834-19	E2 Intervention
362	2011-005335-97	A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab, and associated biomarkers, in combination with paclitaxel compared w..	DE(Ongoing) BE(Ongoing) GB(Ongoing) IT(Ongoing) BG(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005335-97	E2 Intervention
363	2010-019395-73	A 2-week single-blind, randomized, 3-arm proof of concept study of the effects of AIN457 (anti-IL17 antibody), ACZ885 (canakinumab, anti-IL1b antibody), or corticosteroids in patients with polymyal..	GB(Ongoing) DE(Prematurely Ended) IT(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019395-73	E2 Intervention
364	2008-008359-40	A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group proof- of-concept study to assess the efficacy, safety and tolerability of two single i.v. infusions of AIN457 10 mg/kg (..	AT(Completed) PL(Completed) DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008359-40	E2 Intervention
365	2014-000275-14	A Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled bronchoscopy study to evaluate the effects of Lebrikizumab on airway eosinophilic inflammation in patients with uncontrolled asthma on inhal..	SE(Ongoing) IE(Ongoing) GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000275-14	E2 Intervention
366	2008-008276-14	A Phase Ib/II, open-label study of the safety, tolerability, and efficacy of trastuzumab-MCC-DM1 in combination with pertuzumab	FR(Ongoing) DE(Completed) BE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008276-14	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		administered intravenously to patients with HER2-positive locally adv..			
367	2005-003493-19	An exploratory phase II, single arm, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of pertuzumab and Herceptin-« (trastuzumab) in patients with HER2-positive metastatic br..	GB(Temporarily Halted) IT(Ongoing) ES(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003493-19	E2 Intervention
368	2011-004755-39	A randomized phase II study of Bevacizumab/mFOLFOX6 vs. Bevacizumab/FOLFIRI with biomarker stratification in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer	IE(Completed) EE(Completed) PT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004755-39	E2 Intervention
369	2010-019525-34	GLOBAL STUDY TO ASSESS THE ADDITION OF BEVACIZUMAB TO CARBOPLATIN AND PACLITAXEL AS FRONT-LINE TREATMENT OF EPITHELIAL OVARIAN CANCER, FALLOPIAN TUBE CARCINOMA OR PRIMARY PERITONEAL CARCINOMA	SK(Completed) ES(Completed) LT(Completed) AT(Completed) LV(Completed) NL(Completed) IE(Completed) SE(Completed) EE(Completed) HU(Completed) IT(Ongoing) BG(Completed) DK(Completed) SI(Completed) GR(Ongoing) PT(Completed) PL(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019525-34	E2 Intervention
370	2010-020998-16	ESTUDIO FASE III RANDOMIZADO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CONTINUADO Y DE REINDUCCI+ôN CON BEVACIZUMAB EN COMBINACI+ôN CON QUIMIOTERAPIA EN	ES(Completed) SK(Completed) HU(Completed) AT(Completed) DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020998-16	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		PACIENTES CON C+üNCER DE MAMA LOCALM..	GR(Completed) IT(Ongoing)		
371	2004-000864-29	A randomized, double-blind multicenter phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine versus placebo, cisplatin and gemcitabine in patients with advanced or recurrent ..	DE(Completed) CZ(Completed) HU(Completed) ES(Ongoing) GB(Completed) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000864-29	E2 Intervention
372	2014-005491-28	A MULTICENTRE OPEN-LABEL SINGLE-ARM PHASE II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN AND PACLITAXEL IN PATIENTS WITH METASTATIC, RECURRENT OR PERSIST..	ES(Ongoing) PT(Ongoing) PL(Ongoing) GR(Ongoing) BG(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005491-28	E2 Intervention
373	2006-006359-11	A Phase II study of Tarceva-« in Combination with Avastin-« versus chemotherapy plus Avastin-« in 1st line advanced NSCLC patients	BE(Completed) FR(Ongoing) GB(Completed) NL(Completed) ES(Ongoing) LT(Completed) PL(Completed) IT(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006359-11	E2 Intervention
374	2005-003862-40	Estudio multic+®ntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinaci+¦n con docetaxel, en comparaci+¦n con docetaxel m+ís placebo, ..	ES(Ongoing) BE(Completed) AT(Completed) GB(Completed) SE(Completed) PT(Ongoing) DE(Completed) LT(Completed) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003862-40	E2 Intervention
375	2011-001526-19	A randomized, open-label, multicenter Phase IIIb	DE(Prematurely	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E2

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		study comparing two trastuzumab dosing regimens, each in combination with cisplatin/ capecitabine chemotherapy, as first-line therapy in patients wi..	Ended) ES(Prematurely Ended) GB(Ongoing) IT(Ongoing) CZ(Prematurely Ended) HU(Prematurely Ended) PT(Prematurely Ended) PL(Prematurely Ended)	search/search?query=eudract_number:2011-001526-19	Intervention
376	2010-022189-28	A PHASE II OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTI- CENTRE COMPARATIVE STUDY OF BEVACIZUMAB-BASED THERAPY IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED SUPRATENTORIAL, INFRATENTORIAL CEREBELLAR, OR PEDUNCULAR ..	BE(Ongoing) AT(Ongoing) CZ(Ongoing) GB(Ongoing) SE(Ongoing) HU(Ongoing) ES(Ongoing) DK(Ongoing) FI(Prematurely Ended) NL(Ongoing) IT(Ongoing) Outside EU/EEA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022189-28	E2 Intervention
377	2008-007326-19	A phase III, randomized, open-label study to compare pharmacokinetics, efficacy and safety of subcutaneous (SC) trastuzumab with intravenous (IV) trastuzumab administered in women with HER2 positiv..	FR(Ongoing) ES(Ongoing) CZ(Ongoing) EE(Ongoing) DE(Ongoing) GB(Prematurely Ended) SE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007326-19	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
			IT(Ongoing) SK(Ongoing) HU(Ongoing)		
378	2008-006146-26	A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter Phase III trial of bevacizumab, temozolomide and radiotherapy, followed by bevacizumab and temozolomide versus placebo, temozolomide and ..	FR(Ongoing) PT(Ongoing) DE(Completed) GB(Ongoing) BE(Completed) ES(Ongoing) HU(Completed) NL(Ongoing) SE(Ongoing) DK(Ongoing) IT(Ongoing) GR(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006146-26	E2 Intervention
379	2007-005182-35	A Multicenter Phase III Randomized Trial of Adjuvant Therapy for Patients with HER2-Positive Node-Positive or High Risk Node-Negative Breast Cancer Comparing Chemotherapy Plus Trastuzumab with Chem..	DE(Prematurely Ended) FR(Ongoing) GB(Ongoing) IE(Prematurely Ended) LV(Prematurely Ended) ES(Ongoing) BE(Completed) AT(Completed) SK(Ongoing) CZ(Completed) HU(Prematurely Ended) PT(Prematurely Ended) EE(Prematurely Ended) SE(Prematurely	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005182-35	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
			Ended) SI(Prematurely Ended) IT(Prematurely Ended) BG(Prematurely Ended) GR(Prematurely Ended)		
380	2007-005828-32	A randomized phase III 2-arm trial of paclitaxel plus bevacizumab vs. capecitabine plus bevacizumab for the first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer	AT(Completed) CZ(Ongoing) HU(Completed) LV(Completed) SK(Ongoing) BG(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005828-32	E2 Intervention
381	2009-011400-33	A multi-centre, open-label, randomised, two-arm Phase III trial of bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with platinum-resistant, epithelial ovarian, fallopian tube or..	SE(Completed) ES(Completed) PT(Completed) DE(Completed) IT(Completed) FR(Completed) DK(Completed) NL(Completed) BE(Completed) FI(Completed) GR(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011400-33	E2 Intervention
382	2006-004865-32	Inoperable Non-Squamous NSCLC Stage III/IV: A Randomised Phase II Study with Bevacizumab plus Erlotinib Or Gemcitabin/Cisplatin plus Bevacizumab	DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004865-32	E2 Intervention
383	2009-017905-13	A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab),	AT(Ongoing) ES(Ongoing) DE(Ongoing) FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017905-13	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		versu..	SE(Ongoing) DK(Ongoing) HU(Ongoing) CZ(Ongoing) GB(Ongoing) IT(Ongoing) BE(Ongoing) PT(Ongoing) GR(Ongoing)		
384	2011-004714-41	A randomized phase III trial comparing nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel as part of neoadjuvant chemotherapy for patients with early breast cancer (GeparSepto)	DE(Restarted)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004714-41	E2 Intervention
385	2010-022209-16	ICON8: An international phase III randomised trial of dose-fractionated chemotherapy compared to standard three-weekly chemotherapy, following immediate primary surgery or as part of delayed primar..	GB(Ongoing) IE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022209-16	E2 Intervention
386	2004-000282-35	A randomised, double-blind phase III study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with interferon alfa-2a (Roferon) versus interferon alfa-2a and placebo as first line tr..	CZ(Completed) GB(Ongoing) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000282-35	E2 Intervention
387	2012-002841-39	A randomized, open label, phase II trial of bevacizumab plus weekly paclitaxel followed by bevacizumab monotherapy maintenance versus weekly paclitaxel followed by observation in patients with rela..	DE(Ongoing) BE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002841-39	E2 Intervention
388	2011-005912-27	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER PHASE II STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ONARTUZUMAB IN COMBINATION WITH	DE(Completed) ES(Completed) GB(Ongoing) IT(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005912-27	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		BEVACIZUMAB OR ONARTUZUMAB MONOTHERAPY IN PATIEN..			
389	2008-006504-33	Etude multicentrique, en ouvert, non randomis+®e de phase II +®valuant lGÇÖefficacit+® de bevacizumab (Avastin-«) associ+® +á paclitaxel/carboplatine en premi+¿re ligne ou +á erlotinib en deuxi+¿me ligne de t..	FR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006504-33	E2 Intervention
390	2008-006872-31	Estudio fase III randomizado de bevacizumab m+ís capecitabina versus bevacizumab solo, como tratamiento de mantenimiento en pacientes con c+íncer de mama metast+ítico HER2-negativo que no hayan progre..	ES(Temporarily Halted) FR(Ongoing) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006872-31	E2 Intervention
391	2007-006338-32	Phase II, multicenter, randomized, parallel-group, partially blinded, placebo and Avonex controlled dose finding study to evaluate the efficacy, as measured by brain MRI lesions, and safety of 2 do..	FR(Ongoing) GB(Completed) DE(Ongoing) ES(Ongoing) CZ(Ongoing) DK(Ongoing) BE(Ongoing) NL(Completed) FI(Completed) BG(Ongoing) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006338-32	E2 Intervention
392	2012-003798-25	Randomized, Open Label, Phase 2 Study of MM-111 and Paclitaxel with or without Trastuzumab in Patients with GÇÿTraditionalGÇÖ and GÇÿNon-TraditionalGÇÖ HER2 Expressing Carcinomas of the Distal Esophagus, G..	GB(Prematurely Ended) ES(Prematurely Ended) DK(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003798-25	E2 Intervention
393	2007-002841-19	'Estudio aleatorizado, multic+®ntrico para evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinaci+¦n con letrozol comparado con letrozol solo, en mujeres postmenop+íusicas con c+íncer de	ES(Completed) DE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002841-19	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		mama loca..			
394	2007-005017-19	Open-label, multi-center, randomized, phase II study evaluating the addition of bevacizumab to chemotherapy in childhood and adolescent patients presenting with metastatic rhabdomyosarcoma and non-..	GB(Ongoing) FR(Ongoing) NL(Ongoing) IT(Ongoing) BE(Ongoing) ES(Ongoing) DE(Completed) CZ(Ongoing) Outside EU/EEA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005017-19	E2 Intervention
395	2011-003719-42	A RANDOMIZED, PHASE II, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MetMAb IN COMBINATION WITH EITHER BEVACIZUMAB + PLATINUM + PACLITAXEL OR PEMETREXED..	DE(Completed) GB(Ongoing) ES(Completed) LV(Ongoing) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003719-42	E2 Intervention
396	2009-011237-27	A 24 week multicenter, randomized, double-masked, placebo controlled study to assess the difference in the rate of recurrent exacerbations in Beh+ºetGÇÖs patients with posterior or panuveitis treated ..	HU(Completed) ES(Ongoing) FR(Completed) DE(Completed) AT(Prematurely Ended) GR(Completed) IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011237-27	E2 Intervention
397	2005-005533-35	An open-label, non-controlled study of bevacizumab in combination with cisplatin-gembitabine or carboplatin-paclitaxel, as first line treatment for patients with advanced or recurrent squamous non-..	BE(Completed) ES(Ongoing) HU(Prematurely Ended) CZ(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005533-35	E2 Intervention
398	2009-014834-22	Estudio Fase III, multic+®ntrico, aleatorizado con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de	ES(Prematurely Ended)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-	E2 Intervention

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		determinaci+¦n de dosis y 28 semanas de duraci+¦n, para evaluar AIN457 frente a placebo en la induc..	HU(Prematurely Ended) GB(Ongoing) DE(Prematurely Ended) FR(Prematurely Ended) IT(Prematurely Ended) GR(Prematurely Ended)	014834-22	

Tabelle 4-332. Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien– Indirekter Vergleich

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1: Mepolizumab				
399	EUCTR2005-006074-10-GB	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563) (0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years - Mepolizumab in paediatric eosinophilic oesophagitis	Authorised	E1 Patientenpopulation
400	EUCTR2004-000929-30-IT	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Phase III Study to Evaluate Corticosteroid-reduction and -sparing Effects of Mepolizumab 750 mg Intravenous in Subjects with Hypereosinophilic Syndromes (HES), and to Evaluate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Controlling the Clinical Signs and Symptoms of HES over Nine Months	Not Recruiting	E2 Intervention
401	EUCTR2004-000930-35-IT	An open-label extension study to study 100185, to evaluate long-term safety, efficacy and optimal dosing frequency of 750mg intravenous mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome	Not Recruiting	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
402	EUCTR2011-000586-12-NL	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations - MATERIAL	Authorised	E1 Patientenpopulation
403	EUCTR2005-001932-61-GB	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial	Authorised	E2 Intervention
404	EUCTR2006-001791-20-DE	A Phase II, single center open label, prospective trial to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab for patients with refractory or relapsing Churg Strauss Syndrome - MEPOCHUSS	Authorised	E1 Patientenpopulation
405	EUCTR2008-002353-20-BE	an open-label study to evaluate safety and efficacy of 750 mg intravenous mepolizumab in subjects with steroid refractory eosinophilic cystitis	Authorised	E5 Studientyp
406	EUCTR2012-004385-17-BE	Study of mepolizumab versus placebo in addition to standard of care for the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	Authorised	E1 Patientenpopulation
407	EUCTR2008-003772-21-NL	A TWO-PART, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF MEPOLIZUMAB (SB-240563) IN REDUCING THE NEED FOR SURGERY IN SUBJECTS WITH SEVERE BILATERAL NASAL POLYPOSIS	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
408	EUCTR2013-004297-98-NL	English Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations	Authorised	E1 Patientenpopulation
409	ISRCTN75169762	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma: a randomised, double blind, placebo controlled trial	Not Recruiting	E2 Intervention
410	EUCTR2007-000838-39-FR	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	Authorised	E5 Studientyp
411	EUCTR2009-014415-12-DE	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	Not Recruiting	E2 Intervention
412	EUCTR2010-022510-11-DE	Study of a mepolizumab in different administration forms in patients with asthma	Not Recruiting	E5 Studientyp
413	EUCTR2012-001497-29-GB	A study of mepolizumab (study medication) as add-on therapy in subjects who require daily oral corticosteroids to treat their severe asthma	Not Recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
414	EUCTR2013-004298-28-	Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD	Authorised	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
	SE	patients with frequent exacerbations		
415	EUCTR2012-001643-51-GB	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	Authorised	E5 Studientyp
416	NCT00097370	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	Not recruiting	E5 Studientyp
417	NCT00358449	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
418	EUCTR2012-001251-40-BE;	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	Not Recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
419	NCT00292877	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
420	NCT01366521	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	Not recruiting	E5 Studientyp
421	NCT00274703	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	Not recruiting	E2 Intervention
422	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	Recruiting	E1 Patientenpopulation
423	EUCTR2014-003162-25-GB	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	Authorised	E5 Studientyp
424	NCT00527566	Mepolizumab As a Steroid-Sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
425	NCT00086658	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	Not recruiting	E2 Intervention
426	NCT01471327	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	Not recruiting	E5 Studientyp
427	EUCTR2014-000314-54-IT	An Extension Study to MEA115661 for subjects who benefited from mepolizumab treatment	Authorised	E5 Studientyp
428	EUCTR2014-002513-27-IT	A study of mepolizumab (study medicine) as an add-on therapy in subjects with severe uncontrolled asthma	Authorised	E7 Vollpublikation verfügbar
429	NCT00266565	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
430	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	Not recruiting	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
431	NCT00802438	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	Not recruiting	E5 Studientyp
432	NCT01000506	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	Not recruiting	E2 Intervention
433	NCT00244686	Compassionate Use of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES)	Recruiting	E5 Studientyp
434	NCT01691859	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Not recruiting	E5 Studientyp
435	EUCTR2013-003073-10-IT	A 24 week study (with an extension to 52 weeks in a proportion of subjects) to compare the safety and effectiveness of FF/UMEC/VI with budesonide/formoterol in subjects with COPD	Authorised	E1 Patientenpopulation
436	EUCTR2012-001644-21-BE	A safety study for subjects with severe asthma who participated in MEA115575 or MEA115588	Not Recruiting	E5 Studientyp
437	EUCTR2014-002666-76-GB	A study of mepolizumab in children from 6 to 11 years of age with severe asthma	Authorised	E5 Studientyp
438	EUCTR2015-001868-19-DE	Effects of mepolizumab compared to placebo on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: MEMORY study	Authorised	E7 Vollpublikation verfügbar
439	NCT02020889	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
440	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	Recruiting	E1 Patientenpopulation
441	NCT01362244	Mepolizumab in Nasal Polyposis	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
442	NCT02135692	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Not recruiting	E5 Studientyp
443	NCT02377427	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	Recruiting	E5 Studientyp
444	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	Not recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
445	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Recruiting	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
446	NCT01842607	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Not recruiting	E5 Studientyp
447	NCT01705795	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	Recruiting	E1 Patientenpopulation
448	EUCTR2015-001152-29-DE	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	Authorised	E5 Studientyp
449	NCT02543112	A Long-term Access Programme for Subjects With Severe Asthma	Recruiting	E5 Studientyp
450	NCT02281318	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	Recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
Suchstrategie 2: Omalizumab				
451	EUCTR2006-005588-24-DE	Multi-center, open-label, multiple dose study in mild to moderate asthmatics (with IgE/body weight combinations above that in the SmPC dosing table) to determine safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of omalizumab	Not Recruiting	E5 Studientyp
452	EUCTR2006-005404-13-DE	A randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to assess the efficacy and safety of Omalizumab in adult patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyreoperoxidase	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
453	EUCTR2007-006648-23-DE	An exploratory, randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy of multiple doses of omalizumab in cystic fibrosis complicated with allergic bronchopulmonary aspergillosis	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
454	EUCTR2005-003860-47-DE	A randomized, 20 week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose, multicenter study to assess the efficacy and safety of Omalizumab in combination with Depigoid, versus Depigoid only, in adult and adolescent patients with seasonal allergic asthma and comorbid sea-sonal allergic rhinoconjunctivitis	Not Recruiting	E2 Intervention
455	EUCTR2008-006559-27-IT	Exploratory study on Omalizumab in patients affected by Painful Bladder Syndrome - ND	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
456	EUCTR2007-004653-29-DE	A randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to explore the effects of 78 weeks omalizumab treatment as add on therapy on airway inflammation and remodeling in patients with moderate to severe IgE-mediated asthma receiving inhaled corticosteroids and long acting beta-agonists	Not Recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
457	EUCTR2009-009498-87-DE	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study Of Xolair (Omaluzimab) In Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic With Anithistamine Treatment (H1)	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
458	EUCTR2006-003524-11-BE	Clinical and biological effects of Anti-IgE (Omalizumab) in patients with bilateral nasal polyposis and asthma	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
459	EUCTR2007-001013-41-DE	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy of Xolair in an allergen bronchoprovocation study in two asthmatic populations defined by serum IgE concentrations	Not Recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
460	EUCTR2009-012108-15-DE	Korrelation von freiem IgE mit klinischen Parametern bei Asthma-Patienten unter Therapie mit Omalizumab, einem monoklonalen Antik+Ârper gegen k+Ârpereigenes IgE - Freies IgE	Authorised	E5 Studientyp
461	EUCTR2009-014582-51-DE	Pilot study - sequential combination therapy using selective immunoglobulin apheresis and omalizumab in patients with severe atopic dermatitis and elevated total IgE levels	Authorised	E1 Patientenpopulation
462	EUCTR2008-001413-14-DE		Not Recruiting	E2 Intervention
463	EUCTR2006-005917-36-ES	Estudio abierto, de un +¦nico grupo, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de omalizumab l+¡quido administrado por v+¡a subcut+ínea en una jeringa de seguridad pre-cargada (75 mg o 150 mg) durante un periodo de 6 meses a hombres y mujeres adolescentes y adultos con asma al+®rgica persistente de moderada a grave. - not available	Not Recruiting	E5 Studientyp
464	EUCTR2010-022784-35-GB	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED SAFETY STUDY OF XOLAIR (OMALIZUMAB) IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA (CIU) WHO REMAIN SYMPTOMATIC DESPITE TREATMENT WITH H1 ANTIHISTAMINES, H2 BLOCKERS, AND/OR LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS - GLACIAL	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
465	EUCTR2010-022864-12-DE	Effect of Omalizumab (Xolair) on the threshold of degranulation and the composition of intracellular granules in skin mast cells and peripheral basophilic granulocytes before and during omalizumab therapy of patients with chronic urticaria (OTTO-Study) - OTTO-Study	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
466	EUCTR2008-001414-25-DE	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat -« inhaler (5 -Ág/day) over 48 weeks as add-on controller therapy on top of usual care in patients with severe persistent asthma	Not Recruiting	E2 Intervention
467	EUCTR2012-002106-48-IE	An Investigative Study to characterize gene expression patterns in myeloid cells that are triggered during acute asthma exacerbations, and to identify associated genes/gene networks that are Omalizumab sensitive	Authorised	E5 Studientyp
468	EUCTR2012-005625-78-SE	Treatment of severe peanut allergy with oral immunotherapy with peanuts during protection with anti-IgE antibodies, Xolair (omalizumab)	Authorised	E5 Studientyp
469	EUCTR2010-018559-84-DE	AMBITIOUS Atopic Dermatitis Biomarker Identification Trial in Omalizumab Usage Single- arm trial to identify potential markers underlying variability in response to Omalizumab (Xolair-«) treatment in atopic dermatitis - AMBITIOUS	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
470	EUCTR2011-004216-31-DE	A placebo controlled clinical study to determine how omalizumab treats chronic idiopathic urticaria (CIU) in patients with symptoms despite treatment with antihistamines (H1)	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
471	NTR2098	Trial of anti IgE in RA	Not Recruiting	E5 Studientyp
472	ISRCTN55772104	The impact of omalizumab treatment in UK clinical practice for asthma	Not Recruiting	E5 Studientyp
473	ACTRN12613000278730	Omalizumab for Chronic Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
474	EUCTR2013-002770-43-ES	Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled parallel clinical trial to assess efficacy and safety of Omalizumab (Xolair-«) in a new indication: cholinergic urticaria	Authorised	E1 Patientenpopulation
475	JPRN-JapicCTI-101172	A 24 week, open label, multi-center evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics, efficacy and safety of omalizumab in Japanese children (6-15 years) with inadequately controlled allergic asthma despite current recommended treatment	Not Recruiting	E5 Studientyp
476	EUCTR2009-010914-31-ES	Eficacia cl+¡nica y cambios histol+¦gicos secundarios al tratamiento con omalizumab en asm+íticos al+®rgicos en estadio V de la gina - CHD-PI08	Not Recruiting	E5 Studientyp
477	EUCTR2009-009154-25-GB	The effect of Omalizumab on asthma control	Authorised	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
478	JPRN-JapicCTI-111453	An extension study to CIGE025B1301 to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of omalizumab in Japanese children	Not Recruiting	E5 Studientyp
479	EUCTR2011-004254-25-DE	Investigation of the impact of Omalizumab on quality of life measures as well as incidence and severity of angioedema in patients with spontaneous urticaria	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
480	EUCTR2012-003350-84-SE	Flora to provide confirmation: 'A study evaluating the efficacy of QGE031 compared to omalizumab in patients with allergic asthma.'	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
481	ACTRN12614001109695	A study to investigate the underlying molecular characteristics of allergic asthma	Recruiting	E5 Studientyp
482	ACTRN12613001096741	A randomized, placebo-controlled, double blind, parallel design study of Xolair (omalizumab) for the management of treatment-resistant systemic and cutaneous mastocytosis	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
483	EUCTR2005-001099-11-GB	A randomized, open label, parallel-group, international, multicenter study evaluating persistency of response to omalizumab during 32 weeks treatment given as add on to optimized asthma therapy in adult and adolescent patients with severe persistent allergic asthma, who remain inadequately controlled despite GINA (2004) step 4 therapy	Not Recruiting	E5 Studientyp
484	EUCTR2010-024113-31-ES	Ensayo cl+¡nico multic+®ntrico, doble ciego, controlado con placebo, cruzado (2x2) con aleatorizaci+¦n de la secuencia, para evaluar la eficacia y seguridad de Omalizumab (Xolair-«, Novartis) en una nueva indicaci+¦n: urticaria cr+¦nica autoinmune y no autoinmune	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
485	NCT00096954	A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy of Omalizumab (Xolair) in Atopic Asthmatics With Good Lung Capacity Who Remain Difficult to Treat (EXACT)	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
486	NCT00109187	An Extension Study of Xolair in Moderate to Severe, Persistent Asthma Patients Who Completed Study Q2143g	Not recruiting	E5 Studientyp
487	NCT00046748	Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients With Severe Persistent Asthma	Not recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
488	NCT00078195	Omalizumab (Xolair) and Allergy Shots For the Treatment of Seasonal Allergies	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
489	NCT00079937	Efficacy and Safety of Omalizumab in Children (6 - < 12 Years) With Moderate-severe, Inadequately Controlled Allergic Asthma	Not recruiting	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
490	NCT00162773	Effect of Anti-IgE in Non-Allergic Asthma	Recruiting	E1 Patientenpopulation
491	NCT00086606	A Safety and Efficacy Study of Xolair in Peanut Allergy	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
492	NCT00123630	A Pilot Study of the Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Omalizumab	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
493	NCT00084097	Omalizumab to Treat Eosinophilic Gastroenteritis	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
494	NCT00109200	A Continued Access Protocol to Provide Xolair to Patients With Severe Allergic Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
495	NCT00117611	Xolair in Patients With Chronic Sinusitis	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
496	NCT00139152	Non-invasive Ways to Evaluate Lung Disease After Treatment With Xolair	Not recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
497	NCT00180011	Efficacy of Omalizumab as Add on Therapy for Minority Patients With Moderate to Severe Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
498	NCT00219323	Long-Term Study of IGE025 in Moderate to Severe Bronchial Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
499	NCT00226200	Soluble CD23 Expression in Asthma Patients Treated With OMA	Not recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
500	NCT00252135	A Study of Xolair to Evaluate Effectiveness and Long-Term Safety in Patients With Moderate to Severe Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
501	NCT00130234	Effect of Anti-IgE in Chronic Urticaria	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
502	NCT00208234	Effect of Xolair on Airway Hyperresponsiveness	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
503	NCT00189228	Immune Dysfunction in Allergic Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
504	NCT00242359	A Pilot Study Investigating the Effect of Omalizumab (Xolair) in Work-Related Animal Induced Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
505	NCT00283504	A Description of Inflammatory Cell Types In Moderate to Severe Pediatric Asthma: Eosinophilic and Non Eosinophilic Sputum Markers While on Anti-IgE Therapy	Not recruiting	E5 Studientyp
506	NCT00260702	Omalizumab to Treat Hyper-IgE (Job's) Syndrome	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
507	NCT00286416	Effect of Omalizumab (Xolair) in Treatment of Patients With AERD and Allergy	Recruiting	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
		Asthma		
508	NCT00264849	Omalizumab in Adult and Adolescent Patients With Severe Persistent Allergic Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
509	NCT00382148	A Study of Xolair in Peanut-Allergic Subjects Previously Enrolled in Study Q2788g	Not recruiting	E5 Studientyp
510	NCT00232050	Study of Omalizumab in Moderate to Severe Bronchial Asthma	Not recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
511	NCT00287378	Effect of Ozone on Airway Inflammation in Allergic Asthmatics Treated With Omalizumab	Not recruiting	E2 Intervention
512	NCT00367016	Immunologic Basis of Anti-IgE Therapy (Study II: On Patients With Asthma)	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
513	NCT00434434	A Study of Omalizumab in the Prevention of Allergen Induced Airway Obstruction in Adults With Mild Allergic Asthma	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
514	NCT00472030	Efficacy and Safety of Omalizumab in Bullous Pemphigoid	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
515	NCT00396409	Efficacy/ Safety of Omalizumab in Patients With Seasonal Allergic Asthma and Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
516	NCT00500539	Open Label Study to Assess Safety and Immunogenicity of Omalizumab Liquid Formulation	Not recruiting	E5 Studientyp
517	NCT00482248	Safety and Tolerability of Omalizumab in Adults and Adolescents With Severe Allergic Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
518	NCT00546143	Safety and Tolerability of Omalizumab in Patients With Mild to Moderate Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
519	NCT00329381	Safety and Efficacy Study of Omalizumab Given Prior to Immunotherapy	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
520	NCT00377390	ICATA Asthma Mechanistic Study	Not recruiting	E5 Studientyp
521	NCT00377572	Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
522	NCT00401596	A Study to Evaluate the Safety of Xolair in Moderate to Severe Persistent Asthma Patients (ALTO)	Not recruiting	E5 Studientyp
523	NCT00482508	Safety and Tolerability of Omalizumab in Poorly Controlled Moderate to Severe	Not recruiting	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
		Asthma Patients		
524	NCT00603785	Effects of Anti-IgE Antibody Omalizumab on Patients With Chronic Sinusitis	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
525	NCT00777764	The Safety and Utility of Skin Testing With XOLAIR-« (Omalizumab) and Placebo Omalizumab (Formulation Excipients)	Not recruiting	E5 Studientyp
526	NCT00932282	Peanut Oral Immunotherapy and Anti-Immunoglobulin E (IgE) for Peanut Allergy	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
527	NCT00604786	The Effect of Omalizumab on Responses to Cat Allergen Challenge	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
528	NCT00639691	A Compassionate Access Protocol to Assess the Safety of XolairTM (Omalizumab) in Patients (= 6 Years Old) With Severe Allergic Asthma Who Remain Symptomatic Despite Optimal Therapy	Not recruiting	E5 Studientyp
529	NCT00481676	Efficacy and Safety of Omalizumab in Adults (18-70 Years) With Moderate to Severe Chronic Urticaria	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
530	NCT00784485	Non-invasive Measures of Effects of Xolair in Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
531	NCT00657891	The Effect of Xolair (Omalizumab) on Allergy Blood Cells	Not recruiting	E4 Endpunkte
532	NCT00673218	The Effect of Xolair on Inhibiting Leukotriene and Cytokine (IL-4 and IL-13) Release From Blood Basophils	Not recruiting	E4 Endpunkte
533	NCT00495612	A Study of Omalizumab in Preventing Bronchoconstriction Following Environmental Cat Dander Exposure in Patients With Cat Dander-induced Asthma	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
534	NCT00567476	Omalizumab Use and Asthma-Related Quality of Life in Patients With Severe Persistent Allergic Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
535	NCT00787917	An Exploratory Study to Assess Multiple Doses of Omalizumab in Patients With Cystic Fibrosis Complicated by Acute Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA)	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
536	NCT00822783	Study to Determine the Effect of an Anti-IgE Agent on Inflammatory Cells in the Skin of Atopic Dermatitis Patients	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
537	NCT00949078	Omalizumab in the Treatment of Peanut Allergy	Not recruiting	E5 Studientyp
538	NCT01040598	Identifying Responders to Xolair (Omalizumab) Using Eosinophilic Esophagitis as a Disease Model	Not recruiting	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
539	NCT00813748	Pharmacosurveillance Data Repository of Patients With and Without History of Anaphylactic Reactions Subsequent to Xolair Dosing	Not recruiting	E5 Studientyp
540	NCT00866788	A Study of Xolair (Omalizumab) in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic With Antihistamine Treatment (H1)	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
541	NCT00968110	Xolair Treatment for Milk Allergic Children	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
542	NCT01003301	The Effects of Omalizumab (Anti-IgE) on the Late-phase Response to Nasal Allergen Challenge	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
543	NCT00691873	Study to Evaluate the Effect of Xolair(Omalizumab) on Improving the Tolerability of Specific Immunotherapy in Patients With at Least Moderate Persistent Allergic Asthma Inadequately Controlled With Inhaled Corticosteroids	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
544	NCT00829179	Role of RhuMab-E25 in Reducing Exhaled Nitric Oxide (NO) in Allergic Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
545	NCT01155700	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Omalizumab in Japanese Children (6 - 15 Years)	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
546	NCT01002976	Correlation Between IgE Parameters and the Response to Omalizumab in Subjects With Severe Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
547	NCT01292473	A Study to Evaluate the Efficacy, Response Duration and Safety of Xolair (Omalizumab) in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU)/Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Who Remain Symptomatic Despite Antihistamine Treatment (H1)	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
548	NCT01294878	Omalizumab in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
549	NCT01328886	Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Omalizumab in Japanese Children	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
550	NCT01397760	Retrospective Study for Description of The Use Of Omalizumab In Patients With Difficult To Control Asthma	Not recruiting	E5 Studientyp
551	NCT01287117	A Study of the Efficacy and Safety of Omalizumab (Xolair) in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU)/Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Who Remain Symptomatic Despite Antihistamine (H1) Treatment	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
552	NCT01510626	Omalizumab With Oral Food Immunotherapy in Children and Adults With Food Allergies Open Label Safety Study in a Single Center	Not recruiting	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
553	NCT01179529	Atopic Dermatitis Biomarker Identification Trial in Omalizumab Usage	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
554	NCT01290913	Xolair Enhances Oral Desensitization in Peanut Allergic Patients	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
555	NCT01460862	Impact of Omalizumab on Corticosteroid Use, Emergency Room Visits and Hospitalizations	Not recruiting	E5 Studientyp
556	NCT01716754	Efficacy and Safety of QGE031versus Placebo and Omalizumab in Patients Aged 18-75 Years With Asthma	Recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
557	NCT01393340	Clinical and Biological Effects of Anti-IgE (Omalizumab) in Patients With Bilateral Nasal Polyposis and Asthma	Not recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
558	NCT01584687	mRNA Expression as a Biomarker of Omalizumab Response	Not recruiting	E5 Studientyp
559	NCT01430403	Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Severe Fall Exacerbations	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
560	NCT01703312	A Study Evaluating the Efficacy of QGE031 Compared to Omalizumab in Patients With Allergic Asthma	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
561	NCT01976208	Safety and Efficacy Study of Omalizumab to Treat Allergic Asthma	Not recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
562	NCT02388997	Treatment With Omalizumab to Improve the Asthmatic Response to Rhinovirus Experimental Infection With Rhinovirus	Recruiting	E1 Patientenpopulation
563	NCT01544348	A Phase 1, Randomized, Placebo-controlled, Dose-escalation Safety Study of MEDI4212 in Subjects With IgE >= 30 IU/mL	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
564	NCT01678092	Single Center Study Using Omalizumab in Subjects With Atopic Dermatitis	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
565	NCT01333293	The Effect of Xolair -« (Omalizumab) in Mastocytosis Patients	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
566	NCT01701583	Effect of Omalizumab (Xolair) on Basophils in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
567	NCT01776177	The REALITY Study - a Real-life Long-term Analysis of Xolair Therapy	Not recruiting	E5 Studientyp
568	NCT01803763	Prospective Double-blind Placebo-controlled Study of the Effect of Xolair (Omalizumab) in Chronic Urticaria Patients	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
569	NCT02166151	Efficacy and Safety of Omalizumab in Chronic Idiopathic Urticaria	Not recruiting	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
570	NCT02191072	Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients With Severe Acute Urticaria	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
571	NCT02550106	Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria Patients Non Responding to Initial Standard antihistaminE Treatment	Recruiting	E5 Studientyp
572	NCT01893658	Xolair (Omalizumab) for Treatment of Drug-induced Acute Tubulointerstitial Nephritis (AIN)	Recruiting	E1 Patientenpopulation
573	JPRN-UMIN000014272	Evaluation of anti-IgE antibody therapy in the patients with wheat allergy	Recruiting	E5 Studientyp
574	NCT02262130	Omalizumab in Severe and Refractory Solar Urticaria	Recruiting	E1 Patientenpopulation
575	EUCTR2011-003746-41-DE	A study to assess the efficacy of omalizumab in patients with with cold contact urticaria which still have symptoms despite antihistamine treatment	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
576	EUCTR2011-005615-87-DE	A randomized, controlled study to assess the efficacy of Omalizumab in patients with urticaria factitia	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
577	NCT01723072	Impact of Omalizumab on Quality of Life Measures and Angioedema Occurrence in Patients With CSU Refractory to Therapy	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
578	NCT00555971	Therapeutic Utility of Xolair in Patients Undergoing Aspirin Desensitization	Recruiting	E1 Patientenpopulation
579	EUCTR2010-020841-29-GB	A trial to see if anti-IgE (an antibody) will improve severe eczema that has not been cured by other types of medicine	Authorised	E1 Patientenpopulation
580	NCT01781637	Peanut Reactivity Reduced by Oral Tolerance in an Anti-IgE Clinical Trial	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
581	NCT02300701	Role of Anti-IgE in Severe Childhood Eczema	Recruiting	E1 Patientenpopulation
582	CTRI/2015/10/006247	A prospective, Post Marketing Surveillance study of omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
583	NCT01912872	Study to Assess the Efficacy and Safety of Omalizumab Treatment on ICS Reduction for Severe IgE-mediated Asthma	Recruiting	E5 Studientyp
584	NCT02012387	Efficacy Study of Omalizumab in Cholinergic Urticaria	Recruiting	E1 Patientenpopulation
585	NCT01580592	Cold Urticaria Treatment With Xolair	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
586	EUCTR2013-004910-16-FR	trial evaluating the efficacy of omalizumab (Xolair -«) in idiopathic refractory severe solar urticaria	Authorised	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
587	NCT00373061	An Observational Study of the Use and Safety of Xolair During Pregnancy	Recruiting	E5 Studientyp
588	NCT02049294	Study of the Prednisone Sparing Effect of Xolair (Omalizumab) in Patients With Prednisone-dependent Asthma With Eosinophilic Bronchitis	Recruiting	E7 Vollpublikation verfügbar
589	EUCTR2014-005127-27-NL	Mechanism of action of Xolair (omalizumab) as treatment for hives	Authorised	E1 Patientenpopulation
590	NCT02023151	Predicting the Clinical Response to Omalizumab With Anti-IgE Ab Response or Syk Expression in Basophils	Recruiting	E5 Studientyp
591	NCT02062814	A Phase 2 Randomized, Controlled, Blinded Study Omalizumab With Oral Food Immunotherapy in Children and Adults With Multiple Food Allergies	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
592	NCT01066104	Subcutaneous Omalizumab for Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
593	JPRN-UMIN000002146	Effect of omalizumab on FeNO in patients with severe bronchial asthma	Not Recruiting	E5 Studientyp
594	JPRN-UMIN000002389	Comprehensive study to examine the effects of omalizumab in patients with bronchial asthma	Not Recruiting	E5 Studientyp
595	NCT02118987	Study of Omalizumab as Adjuvant Therapy in Chemotherapy Desensitization	Recruiting	E5 Studientyp
596	NCT00851370	Exploratory Study of Xolair in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients With Elevated IgE Levels	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
597	NCT01157117	OIT and Xolair-« (Omalizumab) in Cow's Milk Allergy	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
598	NCT02161562	OPTIMA: Efficacy of Optimized Re-treatment and Step-up Therapy With Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Patients	Recruiting	E1 Patientenpopulation
599	JPRN-UMIN000008688	Usefulness and safety of Omalizumab (anti-IgE monoclonal antibody) on oral immunotherapy for patients with severe food allergy	Not Recruiting	E5 Studientyp
600	JPRN-UMIN000018619	Research on markers for omalizumab therapy in asthma	Recruiting	E5 Studientyp
601	JPRN-UMIN000018777	A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy of omalizumab in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)	Recruiting	E1 Patientenpopulation
602	JPRN-UMIN000018794	A pilot study to examine the effect of adjunctive anti-IgE antibody on improving the efficacy and safety of oral immunotherapy for cow's milk allergy	Recruiting	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
603	NCT02266355	Role of Omalizumab in Reducing the Incidence of Oxaliplatin-induced Hypersensitivity Reaction	Recruiting	E5 Studientyp
604	NCT00890162	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Omalizumab for Idiopathic Anaphylaxis	Recruiting	E1 Patientenpopulation
605	EUCTR2009-010937-38-FR	A 16-week treatment, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the effect of omalizumab on the expression of FceRI receptors of blood basophils and dendritic cells in patients with severe persistent non-atopic asthma, uncontrolled despite optimal therapy. - NATAIR	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
606	EUCTR2014-005424-97-FR	Study of quality of life in chronic Spontaneous Urticaria patients and treated by omalizumab (Xolair-«)	Authorised	E5 Studientyp
607	EUCTR2006-002771-40-SE	Importance of IgE antibody fraction size on allergen sensitivity of basophils from cat allergic patients on Xolair. A pilot study	Not Recruiting	E2 Intervention
608	NCT01716312	Omalizumab for Lupus	Recruiting	E1 Patientenpopulation
609	EUCTR2014-005559-16-ES	A safety and efficacy study to find the dose of QGE031 as add-on therapy in patients with Chronic Spontaneous Urticaria (CSU)	Authorised	E1 Patientenpopulation
610	NCT02392624	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Omalizumab Through 48 Weeks in Participants With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU)	Recruiting	E1 Patientenpopulation
611	JPRN-UMIN000005723	A study of efficacy of humanized anti-human IgE monoclonal antibody, omalizumab for the treatment of severe nonatopic asthma	Not Recruiting	E5 Studientyp
612	JPRN-UMIN000011354	Anti-IgE Therapy for Kimura's Disease	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
613	NCT02329223	Study of Efficacy and Safety of Omalizumab in Refractory Chronic Spontaneous Urticaria Patients	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
614	JPRN-UMIN000002765	Clinical effects of treatment with omalizumab in patients with asthma	Not Recruiting	E5 Studientyp
615	JPRN-UMIN000015545	Efficacy and safety of omalizumab (anti-IgE monoclinal antibody) on oral immunotherapy for patients with cow's milk allergy (randomized control study)	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
616	NCT02570984	Controlling and Preventing Asthma Progression and Severity in Kids	Not recruiting	E1 Patientenpopulation
617	ACTRN12611001106921	Winter-only treatment with omalizumab to prevent asthma exacerbations in	Not recruiting	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	Rekrutierung	Ausschlussgrund
		children		
618	CTRI/2013/03/003478	Multicenter, open label, non comparative, clinical decision based post marketing surveillance (PMS) study for Evaluation of efficAcy and Safety of Xolair (Omalizumab) in IgE mediated Asthma in Pediatric patients	Not Recruiting	E1 Patientenpopulation
619	JPRN-UMIN000019250	Evaluation of long-term anti-IgE antibody therapy in the patients with wheat allergy	Recruiting	E5 Studientyp
620	NCT01922037	An Observational Study in Patients With Asthma Initiating Treatment With Xolair (Omalizumab)	Not recruiting	E5 Studientyp
621	CTRI/2010/091/000067	A Post Marketing Survillance study (EASE) to study the efficacy & safety of Xolair (Omalizumab) in IgE mediated Asthma	Recruiting	E5 Studientyp
622	DRKS00006046	Therapy monitoring of omalizumab in children and adolescents with severe allergic asthma	Recruiting	E1 Patientenpopulation

Tabelle 4-333: Liste der im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Indirekter Vergleich

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1: Mepolizumab			
623	2015-001868-19	A randomized, double-blind, placebo-controlled, mono-center study to evaluate the effects of mepolizumab on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: the MEMORY studyEine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte monozentrische Studie zur Bewertung der Effekte von Mepolizumab auf die Atemwegsphysiologie bei Patienten mit eosinophilem Asthma: die MEMORY-Studie	E7 Vollpublikation verfügbar
624	2015-001152-29	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	E5 Studientyp
625	2014-002513-27	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control	E7 Vollpublikation verfügbar

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
626	2013-004297-98	Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level	E1 Patientenpopulation
627	2014-000314-54	Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects with a History of Life Threatening/Seriously Debilitating Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial	E5 Studientyp
628	2012-004385-17	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy	E1 Patientenpopulation
629	2012-001644-21	MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials	E5 Studientyp
630	2012-001251-40	MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	E7 Vollpublikation verfügbar
631	2012-001497-29	MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma	E7 Vollpublikation verfügbar
632	2012-001643-51	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	E5 Studientyp
633	2010-022510-11	A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with elevated blood eosinophil levels	E5 Studientyp
634	2009-014415-12	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	E2 Intervention
635	2007-000838-39	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	E5 Studientyp
636	2006-001791-20	A Phase II, single center open label, prospective trial to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab for patients with refractory or relapsing Churg Strauss Syndrome	E1 Patientenpopulation
Suchstrategie 2: Omalizumab			

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
637	2012-002298-69	A Multi-Center, Randomized, Double Blind, Placebo and Active-Controlled study with exploratory dose-ranging, to investigate the efficacy and safety of 16 weeks treatment with subcutaneous QGE031 in asthma patients not adequately controlled with high-dose inhaled corticosteroids and long acting beta2-agonists	E2 Intervention
638	2011-005615-87	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled 12-week, parallel-group study with a 6 week follow up period to demonstrate efficacy and safety of subcutaneous Omalizumab in patients with urticaria factitia refractory to standard treatmentEine 12-wöchige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multizenter-Studie im Parallelgruppendesign mit 6-wöchiger Nachbeobachtung zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab bei Patienten mit Urticaria factitia die kein Ansprechen auf Standardtherapie zeigten	E1 Patientenpopulation
639	2011-004254-25	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 28-week treatment study with an 8 week follow-up period to investigate the impact of subcutaneous Omalizumab on quality of life measures as well as the incidence and severity of angioedema in patients with chronic spontaneous urticaria having a history of angioedema despite H1-antihistamine therapy	E1 Patientenpopulation
640	2011-004216-31	A phase II, multi-centre, randomized, double blind, placebo-controlled study to determine the mode of action of omalizumab in patients with chronic idiopathic urticaria (CIU) who remain symptomatic with antihistamine treatment (H1)	E1 Patientenpopulation
641	2011-003746-41	A two-center, double blind, placebo-controlled study in parallel design to assess the efficacy and safety of 150 and 300 mg omalizumab in subjects with antihistamine-resistant cold contact urticaria (CCU)	E1 Patientenpopulation
642	2011-003409-36	A Phase II Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety of rhuMAb Beta7 in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis	E1 Patientenpopulation
643	2011-000897-80	PHASE II RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF rhuMAb BETA7 IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE ULCERATIVE COLITIS	E1 Patientenpopulation
644	2010-022782-99	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF XOLAIR (OMALIZUMAB) IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA (CIU) WHO REMAIN SYMPTOMATIC DESPITE ANTIHISTAMINE TREATMENT (H1)	E1 Patientenpopulation
645	2008-001414-25	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat ® inhaler (5 mug/day) over 48	E2 Intervention

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
		weeks as add-on controller therapy on top of usual care in patients with severe persistent asthma	
646	2008-001413-14	A Phase III randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate efficacy and safety of tiotropium inhalation solution delivered via Respimat ® inhaler (5 mug/day) over 48 weeks as add-on controller therapy on top of usual care in patients with severe persistent asthma	E2 Intervention
647	2010-022864-12	Effect of Omalizumab (Xolair) on the threshold of degranulation and the composition of intracellular granules in skin mast cells and peripheral basophilic granulocytes before and during omalizumab therapy of patients with chronic urticaria (OTTO-Study)	E1 Patientenpopulation
648	2010-022785-27	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOSE-RANGING, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO Evaluate the efficacy, RESPONSE DURATION and safety OF XOLAIR (OMALIZUMAB) IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA (CIU) WHO REMAIN SYMPTOMATIC DESPITE ANTIHISTAMINE TREATMENT (H1)	E1 Patientenpopulation
649	2010-022784-35	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED SAFETY STUDY OF XOLAIR (OMALIZUMAB) IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA (CIU) WHO REMAIN SYMPTOMATIC DESPITE TREATMENT WITH H1 ANTIHISTAMINES, H2 BLOCKERS, AND/OR LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS	E1 Patientenpopulation
650	2010-018559-84	AMBITIOUSAtopic Dermatitis Biomarker Identification Trial in Omalizumab UsageSingle- arm trial to identify potential markers underlying variability in response to Omalizumab (Xolair®) treatment in atopic dermatitis	E1 Patientenpopulation
651	2009-014582-51	Pilot study - sequential combination therapy using selective immunoglobulin apheresis and omalizumab in patients with severe atopic dermatitis and elevated total IgE levels	E1 Patientenpopulation
652	2009-012108-15	Korrelation von freiem IgE mit klinischen Parametern bei Asthma-Patienten unter Therapie mit Omalizumab, einem monoklonalen Antikörper gegen körpereigenes IgE	E5 Studientyp
653	2009-009498-87	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose-Ranging Study Of Xolair (Omaluzimab) In Patients With Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) Who Remain Symptomatic With Anithistamine Treatment (H1)	E1 Patientenpopulation
654	2008-004149-27	A Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat-Dose study to evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous GSK679586 in Patients with SevereAsthma	E2 Intervention
655	2007-006648-23	An exploratory, randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy of multiple doses of omalizumab in cystic fibrosis complicated with allergic bronchopulmonary aspergillosis	E1 Patientenpopulation
656	2006-005917-36	An open label, single arm study to assess the safety and immunogenicity of omalizumab liquid	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
		administered subcutaneously in a pre-filled safety syringe (75 mg or 150 mg) over a period of 6 months to male and female adolescents and adults with moderate to severe persistent allergic asthma	
657	2006-005588-24	Multi-center, open-label, multiple dose study in mild to moderate asthmatics (with IgE/body weight combinations above that in the SmPC dosing table) to determine safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of omalizumab	E5 Studientyp
658	2006-005404-13	A randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to assess the efficacy and safety of Omalizumab in adult patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyreoperoxidase	E1 Patientenpopulation
659	2005-003860-47	A randomized, 20 week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multiple-dose, multicenter study to assess the efficacy and safety of Omalizumab in combination with Depigoid, versus Depigoid only, in adult and adolescent patients with seasonal allergic asthma and comorbid sea-sonal allergic rhinoconjunctivitis	E2 Intervention
660	2005-001099-11	A randomized, open label, parallel-group, international, multicenter study evaluating persistency of response to omalizumab during 32 weeks treatment given as add on to optimized asthma therapy in adult and adolescent patients with severe persistent allergic asthma, who remain inadequately controlled despite GINA (2004) step 4 therapy	E5 Studientyp

Tabelle 4-334. Liste der im GSK Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Indirekter Vergleich

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1: Mepolizumab					
661	100185 (NCT00086658)	A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Study to to Evaluate the Corticosteroid- sparing effects of Mepolizumab in Subjects with Hypereosinophilic Syndromes (HES) and Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab in Controlling the Clinical Signs and Symptoms of subjects with HES	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/100185?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_fr	E2 Intervention

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				om=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
662	100901 (NCT00097370)	An Open-Label Extension Study to Study MHE100185, to Evaluate Long-term Safety, Efficacy and Optimal Dosing Frequency of 750 mg Intravenous Mepolizumab in Subjects with Hypereosinophilic Syndromes	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/100901?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5 Studientyp
663	111782 (NCT01362244)	A Two-Part, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center Study To Investigate The Use Of Mepolizumab (Sb-240563) In Reducing The Need For Surgery In Subjects With Severe Bilateral Nasal Polyposis	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111782?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1 Patientenpopulation
664	112997 (NCT01000506)	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112997?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_ty	E2 Intervention

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				pe=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
665	114092 (NCT01366521)	A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with elevated blood eosinophil levels	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114092?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5 Studientyp
666	115661 (NCT01842607)	MEA115661: A Multi-centre, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115661?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5 Studientyp
667	115666	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term	Active not	http://www.gsk-	E5

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
	(NCT01691859)	safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	recruiting	clinicalstudyregister.com/study/115666?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	Studientyp
668	115705 (NCT01471327)	A single blind, placebo controlled, parallel group, single ascending intravenous dose study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563 (mepolizumab) in healthy Japanese male subjects	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115705?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5 Studientyp
669	115921 (NCT02020889)	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115921?csrf_token=1431001221.27%23%239b4d9b2560bb38fba6c551a9e7e62231937cf276&search_terms=&titles=A+Double-blind%2C+Randomised%2C+Placebo-controlled+Study+to+Investigate+the+Efficacy+and+Safety+of+Mepolizumab+in+the+Treatment+of+Eosinophilic+Granulomatosis+with+Pol	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				yangiitis+in+Subjects+Receiving+Standard+of+Care+Therapy&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
670	117106 (NCT02105948)	Study MEA117106: Mepolizumab vs. placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117106?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1 Patientenpopulation
671	117113 (NCT02105961)	Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients Characterized by Eosinophil Level	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117113?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Se	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				arch#ps	
672	117395	PGx6470: Genetics of Mepolizumab (SB240563) Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA112997	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117395?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E4 Endpunkte
673	200227	HO-13-9058 - Indirect treatment comparison (ITC) of mepolizumab versus omalizumab in the treatment of adults and adolescents (aged >=12 years) with severe asthma	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200227?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5 Studientyp
674	200363 (NCT02377427)	An open-label study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200363?csrf_token=1430990995.79%23%23bc100570c88cb26b9c2f81f387283dbdd3868104&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gende	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				r=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
675	200606	Risk of Adverse Events and Costs Associated with Chronic Systemic Corticosteroid Use in UK Patients with Severe Asthma	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200606?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5 Studientyp
676	200862 (NCT02281318)	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects with Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200862?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E7 Vollpublikation verfügbar
677	201312 (NCT02135692)	Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects with a History of Life Threatening/Seriously Debilitating	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201312?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
		Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial		0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
678	201318	PGx7530: Genetics of Mepolizumab (SB240563) Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA115588	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201318?csrf_token=1430990995.79%23%23bc100570c88cb26b9c2f81f387283dbdd3868104&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5 Studientyp
679	201357	Health care resource use and costs associated with use of mepolizumab versus placebo in a clinical trial setting	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201357?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Se	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				arch#ps	
680	201722 (NCT02293265)	Identification and Description of Severe Asthma Patients in a Cross-sectional Study-the IDEAL Study	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201722?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5 Studientyp
681	201810 (NCT02555371)	A multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to compare cessation versus continuation of long-term mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma (201810)	Not yet recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201810?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E7 Vollpublikation verfügbar
682	201956 (NCT02543112)	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201956?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
683	204485	Epidemiological study Assessing the Burden of Illness Related to Severe Asthma in Quebec	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204485?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5 Studientyp
684	204664	Meta-Analysis in sponsored studies MEA112997, MEA115588, and MEA115575 and a proof of concept investigator sponsored study CRT110184 of Mepolizumab in Severe Asthma	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204664?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E5 Studientyp
685	MEE103219 (NCT00358449)	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MEE103219?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27c	E1 Patientenpopulation

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
		mepolizumab (SB240563)(0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years (Study MEE103219)		cf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
686	MEE103226 (MEE103226)	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Centre Study to Provide a Preliminary evaluation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Intravenous anti-human interleukin-5 (mepolizumab, 750mg and 1500mg) in the treatment of Eosinophilic Oesophagitis in Adults	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MEE103226?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E2 Intervention
687	MHE104317 (MHE104317)	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MHE104317?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&sear	E5 Studientyp

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 2: Mepolizumab					
688	111782 (NCT01362244)	A Two-Part, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center Study To Investigate The Use Of Mepolizumab (Sb-240563) In Reducing The Need For Surgery In Subjects With Severe Bilateral Nasal Polyposis	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111782?csrf_token=1446641727.9%23%23ce49dd0443588c3c3a7d7b6fada2e97e067b9d9f&search_terms=SB-240563&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3 Duplikat
689	115705 (NCT01471327)	A single blind, placebo controlled, parallel group, single ascending intravenous dose study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563 (mepolizumab) in healthy Japanese male subjects	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115705?csrf_token=1430991180.74%23%23a11089046aa15fe6dfbd1c968b2aacd51fbc8869&search_terms=SB-240563+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3 Duplikat
Suchstrategie 3: Mepolizumab					
690	117395	PGx6470: Genetics of Mepolizumab (SB240563) Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA112997	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117395?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&t	A3 Duplikat

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				itles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
691	201318	PGx7530: Genetics of Mepolizumab (SB240563) Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA115588	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201318?csrf_token=1430990995.79%23%23bc100570c88cb26b9c2f81f387283dbdd3868104&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3 Duplikat
692	MEE103219 (NCT00358449)	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563)(0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years (Study MEE103219)	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MEE103219?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3 Duplikat

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 4: Mepolizumab					
Kein Treffer					
Suchstrategie 5: Mepolizumab					
693	204664	Meta-Analysis in sponsored studies MEA112997, MEA115588, and MEA115575 and a proof of concept investigator sponsored study CRT110184 of Mepolizumab in Severe Asthma	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204664?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3 Duplikat
Suchstrategie 6: Mepolizumab					
Kein Treffer					
Suchstrategie 7: Omalizumab					
694	200227	HO-13-9058 - Indirect treatment comparison (ITC) of mepolizumab versus omalizumab in the treatment of adults and adolescents (aged >=12 years) with severe asthma	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200227?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3 Duplikat

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 8: Omalizumab					
Keine Treffer					
Suchstrategie 9: Omalizumab					
Keine Treffer					
Suchstrategie 10: Omalizumab					
Keine Treffer					
Suchstrategie 11: Omalizumab					
KeineTreffer					
Suchstrategie 12: Omalizumab					
Keine Treffer					

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-335: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Nr.	RegisterID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1:					
1	NCT02377427	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377427	E1
2	NCT01691521	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691521	E6
3	NCT01842607	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842607	E7
4	NCT00292877	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292877	E1
5	NCT02135692	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135692	E7
6	NCT01691508	Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691508	E6
7	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520051	E1
8	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463644	E1
9	NCT00802438	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00802438	E6
10	NCT01691859	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691859	E7
11	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term	Not yet	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555371	E7

Nr.	RegisterID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
		Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	recruiting		
12	NCT01366521	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366521	E4
13	NCT00527566	Mepolizumab As a Steroid-Sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527566	E1
14	NCT01471327	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471327	E1
15	NCT01362244	Mepolizumab in Nasal Polyposis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362244	E1
16	NCT00244686	Compassionate Use of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES)	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244686	E1
17	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105961	E1
18	NCT02281318	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281318	E6
19	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105948	E1
20	NCT00097370	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097370	E1
21	NCT00358449	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358449	E1
22	NCT00274703	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274703	E1
23	NCT02543112	A Long-term Access Programme for Subjects With	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543112	E7

Nr.	RegisterID (Clinicaltrials.gov)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
		Severe Asthma			
24	NCT00086658	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086658	E1
25	NCT00716651	Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Churg Strauss Syndrome	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716651	E1
26	NCT01705795	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	Recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01705795	E1
27	NCT00266565	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266565	E1
28	NCT02293265	Cross-sectional Study for Identification and Description of Severe Asthma Patients	Completed	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293265	E6
29	NCT02559791	Anti-Interleukin-5 (IL5) Monoclonal Antibody (MAb) in Prednisone-dependent Eosinophilic Asthma	Not yet recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559791	E2
30	NCT02020889	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	Active, not recruiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020889	E1

Tabelle 4-336: Liste der im Studienregister Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Weitere Untersuchungen

Nr.	RegisterID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1:					
31	2015-001152-29	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	DE(Ongoing) NL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001152-29	E7
32	2009-014415-12;	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled ref..	DE(Completed) GB(Ongoing) FR(Ongoing) PL(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014415-12	E7
33	2012-001644-21;	MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials	BE(Completed) GB(Completed) DE(Completed) IT(Completed) ES(Completed) NL(Completed) CZ(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001644-21	E7
34	2010-022510-11	A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with ele..	DE(Completed) EE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022510-11	E4
35	2014-000314-54	Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects with a History of Life Threatening/Seriously Debilitating Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial	IT(Ongoing) DE(Ongoing) NL(Ongoing) ES(Ongoing) BE(Ongoing) CZ(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000314-54	E7
36	2014-002513-27	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe	IT(Ongoing) SK(Ongoing) BE(Ongoing) DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002513-27	E6

Nr.	RegisterID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		eosinophilic..	CZ(Ongoing) EE(Ongoing) ES(Ongoing) NL(Ongoing)		
37	2008-003772-21	A TWO-PART, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF MEPOLIZUMAB (SB-240563) IN REDUCING THE NEED FOR SURGERY IN SUBJECTS WITH SEVERE BILATERAL NAS..	NL(Completed) GB(Completed) BE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003772-21	E1
38	2012-001643-51	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	GB(Ongoing) DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001643-51	E7
39	2005-006074-10	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563) (0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/k..	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006074-10	E1
40	2012-001251-40	MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncon..	BE(Completed) GB(Ongoing) DE(Completed) ES(Ongoing) IT(Completed) Outside EU/EEA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001251-40	E6
41	2007-000838-39	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	FR(Ongoing) BE(Ongoing) GB(Ongoing) DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000838-39	E1
42	2004-000929-30	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Phase III Study to Evaluate Corticosteroid-reduction and -sparing Effects of Mepolizumab 750 mg Intravenous in Subjects w..	IT(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000929-30	E1

Nr.	RegisterID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
43	2014-002666-76	An open-label study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002666-76	E1
44	2014-003162-25	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921 (Placebo-controlled Study of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in..	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003162-25	E1
45	2012-001497-29	MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma	GB(Completed) DE(Completed) NL(Completed) CZ(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001497-29	E6
46	2013-004297-98	Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level	NL(Ongoing) SK(Ongoing) DE(Ongoing) GB(Ongoing) DK(Ongoing) RO(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004297-98	E1
47	2011-000586-12	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations	NL(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000586-12	E1
48	2013-004298-28	Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	SE(Ongoing) CZ(Ongoing) PL(Ongoing) IT(Ongoing) BE(Ongoing) ES(Ongoing) EE(Ongoing) GR(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004298-28	E1

Nr.	RegisterID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
49	2006-001791-20	A Phase II, single center open label, prospective trial to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab for patients with refractory or relapsing Churg Strauss Syndrome	DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001791-20	E1
50	2012-004385-17	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving St..	BE(Ongoing) DE(Ongoing) GB(Ongoing) IT(Ongoing) ES(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17	E1
51	2004-000930-35	An open-label extension study to study 100185, to evaluate long-term safety, efficacy and optimal dosing frequency of 750mg intravenous mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome	IT(Completed) BE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000930-35	E1
52	2005-001932-61	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial	GB(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001932-61	E2
53	2015-001868-19	A randomized, double-blind, placebo-controlled, mono-center study to evaluate the effects of mepolizumab on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: the MEMORY study	DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001868-19	E6
54	2008-002353-20	an open-label study to evaluate safety and efficacy of 750 mg intravenous mepolizumab in subjects with steroid refractory eosinophilic cystitis	BE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002353-20	E1
55	2014-000884-42	A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pu..	DE(Completed) IT(Ongoing) DK(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	E1
56	2013-003073-10	A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects)	IT(Ongoing) SK(Ongoing) DE(Ongoing)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	E1

Nr.	RegisterID (EU-CTR)	Titel	Rekrutierung (Trial protocol)	URL	Ausschluss-grund
		comparing the efficacy, safety and tolerability of the fix..	CZ(Ongoing) PL(Ongoing) BG(Ongoing) EE(Ongoing) HU(Ongoing)		
57	2013-001827-38	Study DB2116961, a multicentre, randomised, blinded, parallel group study to compare UMEC/VI (Umeclidinium/Vilanterol) in a fixed dose combination with Indacaterol plus Tiotropium in symptomatic..	DE(Completed) IT(Completed) RO(Ongoing) HU(Completed) SK(Completed) PL(Completed) EE(Completed)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	E1

Tabelle 4-337: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Weitere Untersuchungen

Nr.	RegisterID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1:					
58	EUCTR2004-000929-30-IT	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Phase III Study to Evaluate Corticosteroid-reduction and -sparing Effects of Mepolizumab 750 mg Intravenous in Subjects with Hypereosinophilic Syndromes (HES), and to Evaluate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Controlling the Clinical Signs and Symptoms of HES over Nine Months	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000929-30-IT	E1
59	EUCTR2006-001791-20-DE	A Phase II, single center open label, prospective trial to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab for patients with refractory or relapsing Churg Strauss Syndrome - MEPOCHUSS	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001791-20-DE	E1
60	EUCTR2005-	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics,	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri	E1

Nr.	RegisterID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
	006074-10-GB	and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563) (0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years - Mepolizumab in paediatric eosinophilic oesophagitis		alID=EUCTR2005-006074-10-GB	
61	EUCTR2005-001932-61-GB	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001932-61-GB	E2
62	EUCTR2007-000838-39-FR	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000838-39-FR	E1
63	EUCTR2009-014415-12-DE;	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014415-12-DE	E7
64	EUCTR2010-022510-11-DE	Study of a mepolizumab in different administration forms in patients with asthma	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022510-11-DE	E4
65	EUCTR2004-000930-35-IT	An open-label extension study to study 100185, to evaluate long-term safety, efficacy and optimal dosing frequency of 750mg intravenous mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000930-35-IT	E1
66	EUCTR2011-000586-12-NL	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations - MATERIAL	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000586-12-NL	E1
67	EUCTR2012-001643-51-GB	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001643-51-GB	E7
68	EUCTR2012-001497-29-GB	A study of mepolizumab (study medication) as add-on therapy in subjects who require daily oral corticosteroids to treat their severe asthma	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001497-29-GB	E6
69	EUCTR2013-	Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?Tri	E1

Nr.	RegisterID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
	004298-28-SE	in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations		alID=EUCTR2013-004298-28-SE	
70	EUCTR2012-001251-40-BE	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001251-40-BE	E6
71	EUCTR2008-002353-20-BE	an open-label study to evaluate safety and efficacy of 750 mg intravenous mepolizumab in subjects with steroid refractory eosinophilic cystitis	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002353-20-BE	E1
72	EUCTR2013-004297-98-NL	English Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004297-98-NL	E1
73	ISRCTN75169762	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma: a randomised, double blind, placebo controlled trial	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75169762	E2
74	EUCTR2012-004385-17-BE	Study of mepolizumab versus placebo in addition to standard of care for the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004385-17-BE	E1
75	EUCTR2008-003772-21-NL	A TWO-PART, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, MULTI-CENTER STUDY TO INVESTIGATE THE USE OF MEPOLIZUMAB (SB-240563) IN REDUCING THE NEED FOR SURGERY IN SUBJECTS WITH SEVERE BILATERAL NASAL POLYPOSIS	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003772-21-NL	E1
76	NCT00097370	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00097370	E1
77	NCT00274703	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00274703	E1
78	NCT00292877	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00292877	E1
79	NCT00358449	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00358449	E1

Nr.	RegisterID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
80	NCT00527566	Mepolizumab As a Steroid-Sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00527566	E1
81	NCT00802438	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00802438	E2
82	NCT01366521	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01366521	E4
83	NCT01471327	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471327	E1
84	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01520051	E1
85	NCT01691508	Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691508	E6
86	NCT01691521	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691521	E6
87	EUCTR2014-000314-54-IT	An Extension Study to MEA115661 for subjects who benefited from mepolizumab treatment	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000314-54-IT	E7
88	NCT00086658	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086658	E1
89	NCT01362244	Mepolizumab in Nasal Polyposis	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362244	E1
90	EUCTR2013-003073-10-IT	A 24 week study (with an extension to 52 weeks in a proportion of subjects) to compare the safety and effectiveness of FF/UMEC/VI with budesonide/formoterol in subjects with COPD	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003073-10-IT	E1
91	EUCTR2014-002513-27-IT	A study of mepolizumab (study medicine) as an add-on therapy in subjects with severe uncontrolled asthma	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002513-27-IT	E6

Nr.	RegisterID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
92	NCT00266565	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00266565	E1
93	EUCTR2012-001644-21-BE;	A safety study for subjects with severe asthma who participated in MEA115575 or MEA115588	Not Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001644-21-BE	E7
94	EUCTR2014-003162-25-GB	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003162-25-GB	E1
95	NCT01842607;	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01842607	E7
96	NCT01691859	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691859	E7
97	EUCTR2015-001152-29-NL	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001152-29-NL	E7
98	EUCTR2014-002666-76-GB	A study of mepolizumab in children from 6 to 11 years of age with severe asthma	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002666-76-GB	E1
99	NCT00244686	Compassionate Use of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES)	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00244686	E1
100	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01463644	E1
101	NCT01705795	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01705795	E1
102	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105948	E1
103	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555371	E7
104	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105961	E1

Nr.	RegisterID (ICTRP)	Titel	Rekrutierung	URL	Ausschluss-grund
		(COPD)			
105	NCT02020889	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020889	E1
106	NCT02135692	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	Not recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135692	E7
107	NCT02281318	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281318	E6
108	NCT02377427	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377427	E1
109	NCT02543112	A Long-term Access Programme for Subjects With Severe Asthma	Recruiting	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543112	E7
110	EUCTR2015-001152-29-DE	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001152-29-DE	E7
111	EUCTR2015-001868-19-DE	Effects of mepolizumab compared to placebo on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: MEMORY study	Authorised	http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001868-19-DE	E6

Tabelle 4-338: Liste der im Studienregister Pharmnet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Weitere Untersuchungen

Nr.	RegisterID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1:			
112	2015-001868-19	A randomized, double-blind, placebo-controlled, mono-center study to evaluate the effects of mepolizumab on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: the MEMORY studyEine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte monozentrische Studie zur Bewertung der Effekte von Mepolizumab auf die Atemwegsphysiologie bei Patienten mit eosinophilem Asthma: die MEMORY-Studie	E6
113	2015-001152-29	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	E7
114	2014-002513-27	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control	E6
115	2013-004297-98	Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level	E1
116	2014-000314-54	Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects with a History of Life Threatening/Seriously Debilitating Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial	E7
117	2012-004385-17	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy	E1
118	2012-001644-21	MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials	E7
119	2012-001251-40	MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	E6
120	2012-001497-29	MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma	E6
121	2012-001643-51	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	E7
122	2010-022510-11	A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with elevated blood eosinophil levels	E4
123	2009-014415-12	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the	E7

Nr.	RegisterID (Pharmnet.Bund)	Titel	Ausschluss-grund
		effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	
124	2007-000838-39	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	E1
125	2006-001791-20	A Phase II, single center open label, prospective trial to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab for patients with refractory or relapsing Churg Strauss Syndrome	E1

Tabelle 4-339: Liste der im GSK Studienregister identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - Weitere Untersuchungen

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
Suchstrategie 1:					
126	100185 (NCT00086658)	A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Study to to Evaluate the Corticosteroid- sparing effects of Mepolizumab in Subjects with Hypereosinophilic Syndromes (HES) and Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab in Controlling the Clinical Signs and Symptoms of subjects with HES	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/100185?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
127	100901 (NCT00097370)	An Open-Label Extension Study to Study MHE100185, to Evaluate Long-term Safety, Efficacy and Optimal Dosing Frequency of 750 mg Intravenous Mepolizumab in Subjects with Hypereosinophilic Syndromes	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/100901?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&l	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				ast_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
128	111782 (NCT01362244)	A Two-Part, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center Study To Investigate The Use Of Mepolizumab (Sb-240563) In Reducing The Need For Surgery In Subjects With Severe Bilateral Nasal Polyposis	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111782?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
129	114092 (NCT01366521)	A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with elevated blood eosinophil levels	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/114092?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E4
130	115575 (NCT01691508)	MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115575?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_fr	E6

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				om=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
131	115588 (NCT01691521)	MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115588?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E6
132	115666 (NCT01691859)	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115666?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E7
133	115705 (NCT01471327)	A single blind, placebo controlled, parallel group, single ascending intravenous dose study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563 (mepolizumab) in healthy Japanese male subjects	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115705?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_t	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				ype=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
134	115921 (NCT02020889)	A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115921?csrf_token=1431001221.27%23%239b4d9b2560bb38fba6c551a9e7e62231937cf276&search_terms=&titles=A+Double-blind%2C+Randomised%2C+Placebo-controlled+Study+to+Investigate+the+Efficacy+and+Safety+of+Mepolizumab+in+the+Treatment+of+Eosinophilic+Granulomatosis+with+Polyangiitis+in+Subjects+Receiving+Standard+of+Care+Therapy&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
135	117106 (NCT02105948)	Study MEA117106: Mepolizumab vs. placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117106?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
136	117113 (NCT02105961)	Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients Characterized by Eosinophil Level	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117113?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
137	117395	PGx6470: Genetics of Mepolizumab (SB240563) Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA112997	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117395?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A2
138	200227	HO-13-9058 - Indirect treatment comparison (ITC) of mepolizumab versus omalizumab in the treatment of adults and adolescents (aged >=12 years) with severe asthma	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200227?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Se	E6

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				arch#ps	
139	200606	Risk of Adverse Events and Costs Associated with Chronic Systemic Corticosteroid Use in UK Patients with Severe Asthma	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200606?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E2
140	200862 (NCT02281318)	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects with Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200862?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E6
141	201312 (NCT02135692)	Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects with a History of Life Threatening/Seriously Debilitating Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201312?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&l	E7

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				ast_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
142	201357	Health care resource use and costs associated with use of mepolizumab versus placebo in a clinical trial setting	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201357?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E4
143	201722 (NCT02293265)	Identification and Description of Severe Asthma Patients in a Cross-sectional Study-the IDEAL Study	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201722?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E6
144	MEE103219 (NCT00358449)	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563)(0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years (Study MEE103219)	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MEE103219?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_recei	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				ve_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
145	MEE103226 (NCT00274703)	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Centre Study to Provide a Preliminary evaluation of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Intravenous anti-human interleukin-5 (mepolizumab, 750mg and 1500mg) in the treatment of Eosinophilic Oesophagitis in Adults	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MEE103226?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E1
146	MHE104317 (NCT00244686)	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MHE104317?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&sear	E1
147	200363 (NCT02377427)	An open-label study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/200363?csrf_token=1430990995.79%23%23bc100570c88cb26b9c2f81f387283dbdd3868104&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_	E1

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
148	201318	PGx7530: Genetics of Mepolizumab (SB240563) Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA115588	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201318?csrf_token=1430990995.79%23%23bc100570c88cb26b9c2f81f387283dbdd3868104&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A2
149	204664	Meta-Analysis in sponsored studies MEA112997, MEA115588, and MEA115575 and a proof of concept investigator sponsored study CRT110184 of Mepolizumab in Severe Asthma	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204664?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E6
150	201810 (NCT02555371)	A multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to compare cessation versus continuation of long-term mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma (201810)	Not yet recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201810?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_typ	E7

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				e=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
151	201956 (NCT02543112)	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	Recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/201956?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E7
152	204485	Epidemiological study Assessing the Burden of Illness Related to Severe Asthma in Quebec	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/204485?csrf_token=1446461382.39%23%23f70367681e1d030b4fdbc1fc8fdc3f2ea68a919b&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	E2
Suchstrategie 2:					
153	111782 (NCT01362244)	A Two-Part, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center Study To Investigate The Use Of Mepolizumab (Sb-240563) In Reducing The Need For Surgery In Subjects With Severe Bilateral Nasal Polyposis	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/111782?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_ty	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
				pe=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
154	115705 (NCT01471327)	A single blind, placebo controlled, parallel group, single ascending intravenous dose study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563 (mepolizumab) in healthy Japanese male subjects	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/115705?csrf_token=1430991180.74%23%23a11089046aa15fe6dfbd1c968b2aacd51fbc8869&search_terms=SB-240563+&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3
Suchstrategie 3:					
155	117395	PGx6470: Genetics of Mepolizumab (SB240563) Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA112997	Active not recruiting	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/117395?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3
156	201318	PGx7530: Genetics of Mepolizumab (SB240563)	Completed	http://www.gsk-	A3

Nr.	Register ID (GSK Studienregister)	Titel	Studienstatus	URL	Ausschluss-grund
		Treatment Response in Severe Asthmatics in MEA115588		clinicalstudyregister.com/study/201318?csrf_token=1430990995.79%23%23bc100570c88cb26b9c2f81f387283dbdd3868104&search_terms=Mepolizumab&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	
157	MEE103219 (NCT00358449)	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563)(0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/kg) in pediatric subjects with eosinophilic esophagitis, aged 2 to 17 years (Study MEE103219)	Completed	http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/MEE103219?csrf_token=1421671445.56%23%235a3848cb27ccf3af0aabe88f49117a6d358dc214&search_terms=&titles=&study_ids=&study_type=&document_type=&recruitment=&conditions=&compounds=Mepolizumab&lead=&collaborators=&gender=&patient_level_data=&age_from=&age_from_type=&age_to=&age_to_type=&first_receive_from=&first_receive_to=&last_updated_from=&last_updated_to=&country=&state=&search=Search#ps	A3
Suchstrategie 4:					
Keine Treffer					
Suchstrategie 5:					
Keine Treffer					

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-340 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 4-340 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Anhang 4-E1: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Tabelle 4-340 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115588 (MENSA)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Fragestellung:** Vergleich der Wirksamkeit von Mepolizumab 75 mg intravenös (i.v.) und 100 mg subkutan (s.c.) alle vier Wochen versus Placebo in Bezug auf die Häufigkeit von klinisch signifikanten Exazerbationen bei erwachsenen Patienten mit schwerem, nicht kontrolliertem refraktärem Asthma. **Sekundäre Fragestellung:** Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Mepolizumab versus Placebo bei Patienten mit schwerem refraktärem Asthma. Vergleich der Wirksamkeit von Mepolizumab versus Placebo in Bezug auf einer Reihe von klinischen Markern für die Asthmakontrolle wie die Lungenfunktion (forcierte Einsekundenkapazität (FEV_1)) und das St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, double-dummy, placebokontrollierte parallele Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Mepolizumab 75 mg i.v. und 100 mg s.c. als zusätzliche Behandlung bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma. 1:1:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme mit: ○ Placebo i.v. + Placebo s.c. ○ Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c. ○ Mepolizumab 100 mg s.c. + Placebo i.v. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
		einen der drei Behandlungsarme randomisiert. Randomisierte Studienmedikation wurdein 8 Dosen alle 4 Wochen über einen Behandlungszeitraum von 32 Wochen verabreicht.Für Patienten die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen erfolgte 12 Wochen ±7 Tage nach Beendigung der randomisierten Studienphase eine Follow-Up Visite.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 01 vom 16. August 2012** Folgende relevante Änderung der Methodik wurde nach Studienbeginn durchgeführt: o Ergänzung von zusätzlicher Information zu dem Ausschlusskriteriums bzgl. „Schwere oder klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen“ Diese Änderung wurde vor dem Screening des ersten Patienten am 08. Oktober 2012 durchgeführt und hatte keine Auswirkungen auf die geplanten Studienabläufe oder auf die Interpretation der Studienergebnisse. Der Hauptgrund für die Durchführung dieser Änderungen war, gezielt kardiovaskuläre Screening Fragebögen bei Einschluss verwenden zu können und die eCRF Formulare für die Datenerfassung von zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen, die während der Studie auftraten, einbinden zu können.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Wesentliche Einschlusskriterien:**
		o Schriftliche Einwilligungserklärung
		o Weibliche und männliche Patienten (Frauen im gebärfähigem Alter nur, wenn sie zustimmen, während der Studie und bis 4 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, eine akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden)
		o Alter ≥12 Jahre zur Visite V1 und ≥45 kg
		o Regelmäßige Behandlung (gut dokumentiert) mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite V1
		  o Alter ≥18 Jahren: ICS Dosis ≥880 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares; ICS/LABA=höchste zugelassene Erhaltungsdosis im jeweiligen Land
		  o Alter 12-17 Jahren: ICS Dosis ≥440 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares) - mit oder ohne Fortführen der OCS-Behandlung ; ICS/LABA=mittlere zugelassene Erhaltungsdosis im jeweiligen Land
		o Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation, neben ICS, für mindestens 3 Monate in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 oder ein dokumentiertes Nichtansprechen einer zusätzlichen Kontrollmedikation innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Monaten
		o Diagnose von eosinophilem Asthma oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von eosinophilem Asthma

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
		○ FEV_1 ○ Alter ≥18 Jahren: <80% des Sollwerts (Pre-Bronchodilatator) zu Visite V1 ○ Alter 12-17 Jahren: <90% des Sollwerts (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV_1:FVC Ratio <0,8 zuVisite V1 ○ 2 oder mehr Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite V1, die trotz hoch dosierten ICS mit systemischen CS behandelt werden mussten. Bei Patienten die dauerhaft mit systemischen CS behandelt werden, sollte die Dosis um mindestens das doppelte erhöht worden sein. **Wesentliche Ausschlusskriterien:** ○ Schwangerschaft/Stillen ○ Raucher und ehemalige Raucher mit ≥10 Packungsjahren ○ Sonstige Erkrankungen der Atemwege neben Asthma ○ Malignom oder Vorgeschichte von Malignomen in Remission für weniger als 12 Monate vor dem Screening ○ Lebererkrankung ○ Schwere oder klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, die nicht stabil eingestellt waren ○ EKG-Auswertung: QTc(F) ≥450 ms or QTc(F) ≥480 ms mit Schenkelblock ○ Sonstige derzeitige oder frühere klinisch signifikante Erkrankungen wie endokrine, autoimmunologische, metabolische, neurologische, hepatische, hämatologische, oder andere Körpersystem Anomalitäten, die nicht stabil eingestellt waren ○ Erkrankungen, die einen erhöhten Eosinophilenspiegel im Blut verursachen (hypereosinophiles Syndrom einschließlich das Churg-Strauss-Syndrom oder eosinophilen Ösophagitis); Parasitenbefall in den letzten 6 Monaten vor Visite V1 ○ Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahre ○ Immunschwäche ○ Allergie/Intoleranz gegenüber einem monoklonalen Antikörpern oder biologischen Wirkstoffen ○ Behandlung mit Omalizumab (Xolair®) innerhalb der letzten 130 Tage ○ Behandlung von Entzündungserkrankung mit monoklonalen Antikörper (Xolair® ausgeschlossen) innerhalb 5 Halbwertszeiten von Visite 1 ○ Behandlung mit einer anderen Studienmedikation (auch neue Zusammensetzungen von bereits vermarkteten Produkten) innerhalb von höchstens 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten des Wirkstoffes vor Visite 1 ○ Frühere Teilnahme an Studien mit Mepolizumab und Behandlung mit der Studienmedikation einschließlich Placebo

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
		Randomisierungskriterien: Am Ende der Run-in Phase mussten folgende Kriterien von den Studienteilnehmer erfüllt sein, um randomisiert zu werden: o Eosinophilen Phänotyp: - (Eosinophilenspiegel im Blut von ≥150/mcl an Visite V1 (Screening), der in Zusammenhang mit Asthma steht ODER - Eosinophilenspiegel im Blut von ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 (Screening), der in Zusammenhang mit Asthma steht o Asthma: - Reversibilität der Atemwege (FEV_1 ≥12% und 200 ml) an Visite V1 (Screening) oder V2 (Baseline) unter Verwendung der „Maximum Post-Bronchodilatator Procedure“ ODER - Reversibilität der Atemwege (FEV_1 ≥12% und 200 ml) in den letzten 12 Monaten vor Visite V2 (Baseline) ODER - Bronchialer Hyperreaktivität (Methacholin: PC_{20} <8°mg/ml, Histamin: PD_{20} <7,8 µmol, Mannit: Abfall des FEV_1 gemäß der Fachinformation) in den letzten 12 Monaten vor Visite V2 (Baseline) ODER - Schwankungen des FEV_1 um ≥20% zwischen zwei Krankenhausbesuche ODER - Schwankungen des tägliche gemessenen Peak Flow um >20% an mindestens 3 Tagen während der Run-in Phase o eDiary Compliance o Keine Anhaltspunkte für klinisch signifikante Abnormalität bei der hämatologischen, biochemischen oder Urinuntersuchung o Keine Diagnose von Hepatitis B o Leberfunktionstest an Visite V1 -Alanin-Aminotransferase <2x ULN (Obere Grenze des Normalbereichs) - Aspartat-Aminotransferase <2x ULN - Alkaline Phosphatase ≤2,0x ULN -Bilirubin ≤1,5x ULN o Keine Anhaltspunkte für eine klinisch signifikante Abnormalität beim 12-Kanal-EKG an Visite V1 o Asthma Exazerbationen: Bei Patienten mit einer andauernden Exazerbation wurde Visite V2 verschoben bis der Patienten seinen Ausgangsstatus wieder erreicht hat. Falls die 6 Wochen Screening Phase überschritten wurde, wurde der Patient als Run-in Failure bezeichnet. o Keine Änderungen bei der bestehenden Asthmatherapie ohne während der Run-in Phase
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Sponsor der Studie** GlaxoSmithKline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
		Unterzeichner des Sponsors Hector Ortega, MD, ScD **Leitender Prüfarzt** Für Deutschland: Dr. Oliver Kornmann (Frankfurt) **Statistischer Analyseplan** Robert Price, Statistician, Clinical Statistics, Quantitative Sciences, GSK Isabelle Pouliquen, Director Clinical Pharmacology Modelling and Simulation, Quantitative Sciences, GSK **Studienmanagement und Monitoring** GlaxoSmithKline **Zentrale Auswertung der Laboruntersuchungen** Quest Diagnostics Clinical Trials (Heston, Middlesex, UK and Valencia, California, USA) **eDiaries und Peak-Flow-Meter** PHT Corporation (Charleston, MA,USA) **Neutralisierung der Antikörper** Alliance Pharma (Malvern, PA, USA) bei GSK **Messung der Mepolizumabkonzentration im Plasma** Alliance Pharma (Malvern, PA, USA) unter der Aufsicht von DMPK **Interpretation des EKGs** Biomedical Systems Corporation (St. Louis, MO, USA **Pharmakokinetische Analyse** ICON Development Solutions Ltd. (Manchester, UK) unter der direkten Schirmherrschaft von Clinical Pharmacology Modelling and Simulation (CPMS), GSK **Studienzentren** 119 Studienzentren in 16 Ländern: darunter Argentinien (7), Australien (3), Belgien (4), Kanada (10), Chile (3), Frankreich (8), Deutschland (10), Italien (8), Japan (18), Südkorea (11), Mexiko (1), Russland (4), Spanien (5), Ukraine (5), UK (4), USA (18)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war: ○ Mepolizumab 100 mg s.c. + Placebo i.v. ○ Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c. ○ Placebo i.v. + Placebo s.c. Studienmedikation wurde in 8 Dosen alle 4 Wochen über einen Behandlungszeitraum von 32 Wochen verabreicht.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt** ○ Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen **Sekundäre Endpunkte** ○ Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern ○ Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die Hospitalisierung erfordern ○ Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) an Woche 32 im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des SGRQs an Woche 32 im Vergleich zu Baseline **Weitere Wirksamkeitsendpunkte** ○ Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 32 im Vergleich zu Baseline ○ Anzahl der Patienten mit einem vom Patienten positiv bewerteten Behandlungseffekt ○ Anzahl der Patienten mit einem vom Klinikarzt positiv bewerteten Behandlungseffekt ○ Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) - Durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des Asthma Symptom Scores im Vergleich zu Baseline ○ Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen - Durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung der morgendlichen PEF-Werte im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Post-Bronchodilatator) an Woche 32 im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Studientage mit OCS-Gebrauch wegen Exazerbation ○ Durchschnittliche Dosis von Prednison o.ä. pro Exazerbation ○ Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund einer Asthma Exazerbation ○ Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen ○ Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern ○ Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern ○ Durchschnittliche Veränderung des IgE-Spiegels im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des VAS Scores im Vergleich zu Baseline, bei Patienten mit Nasenpolypen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
		Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit ○ Auftreten unerwünschter Ereignisse ○ Laborchemie und hämatologische Parameter ○ Vitalzeichen (Pulsfrequenz und Blutdruck) ○ 12-Kanal EKG Parameter **Weitere Endpunkte: Lebensqualität** ○ Durchschnittliche Veränderung des BDI-IIs im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des WPAI-GHs im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Anzahl an Fehltagen in der Schule oder im Beruf **Weitere Endpunkte: Pharmakokinetik** ○ Pharmakokinetische Parameter von Mepolizumab **Weitere Endpunkte: Pharmakodynamik** ○ Veränderung des Eosinophilenspiegel im Blut im Vergleich zu Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgte keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl erfolgt für den primären Endpunkt. Die Anzahl der Patienten wurde auf 180 randomisierte Patienten gesetzt um mit einer statistischen Power von 90% eine Reduzierung der Exazerbationsrate um 40% der jährlichen Rate von 2,4 im Placebo-Arm zu 1,44 in den Mepolizumab-Armen zu detektieren. Hierbei wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveaus von 5% verwendet. Der Berechnung liegt die Annahme zu Grunde, dass die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr negativ binomial verteilt ist (Dispersionsparameter k=0,8). Eine 40% Reduktion der Exazerbationsrate wurde in dieser Größenordnung oder höher in älteren Studien und in der Studie MEA112997 (DREAM) beobachtet. Jedoch ist zu beachten, dass eine geringere Reduktion der Exazerbationsrate möglicherweise klinisch signifikant ist. Die Schätzung der jährlichen Exazerbationen von 2,4 im Placebo-Arm und die Schätzung für den Dispersionsparameter von 0,8 basieren auf Ergebnissen der Studie MEA112997 (DREAM). Es wurde weiter angenommen, dass ca. 11% der Patienten ihre Einwilligung zur weiteren Studienteilnahme zurückziehen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde eine Interimanalyse für die Sicherheit geplant, falls die Anzahl der Patienten mit einem bestätigten Ereignisse in der MEA115588 (MENSA) als auch in der MEA115575 (SIRIUS) ≥8 war. Da bei weniger als 8 Patienten ein bestätigtes Ereignis beobachtet wurde, wurde keine Interimanalyse durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
	Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert. Hierbei handelt es sich um ein durch den Prüfarzt genutztes telefonbasiertes System. Die doppel-blinde Studienmedikation wurde im Einklang mit dem „RAMOS Container Treatment Assignment List (CTAL)“ vorbereitet. Die „RAMOS CTAL“ wurde von GSK als ein unterzeichnetes und kontrolliertes Papierdokument mit dem Zustellungshinweis „persönlich/vertraulich“ versandt. Die „RAMOS CTAL“ wurde an einem sicheren Ort aufbewahrt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wurde elektronisch erstellt, die Randomisierung in die Studie erfolgte elektronisch mittels eines IVRS. Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, double-dummy, placebo-kontrollierte parallele Phase III Studie. Alle Studienmedikation wurde doppel-blind verabreicht. Die Prüfärzte, Studienpersonal, Patienten und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die double-dummy Technik wurde in der Studie angewandt, da die Erscheinungsform der verabreichten Studienmedikation unterschiedlich war bzw. unterschiedliche Methoden der Verabreichung berücksichtigt werden mussten. Zusätzlich erfolgte die Verabreichung der Studienmedikation im Studienzentrum durch eine dritte, unabhängige Person, die nicht in die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingebunden war. Personen, die an der Bewertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte beteiligt waren, blieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Bezüglich möglicher Unterschiede zwischen den Interventionen siehe Paragraph 5 und 11a.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen Sekundärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern Sekundärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung erfordern Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Sekundärer Endpunkt: Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) an Woche 32 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum 32 gegenüber Baseline mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Sekundärer Endpunkt: Durchschnittliche Veränderung des SGRQs an Woche 32 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum 32 gegenüber der Baseline mittels einer ANCOVA unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die primäre Auswertung der Endpunkte erfolgte für die sogenannte „Modified Intent-to-Treat- (mITT) Population. Diese Population wurde definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich verabreichten Studienmedikation ausgewertet wurden. Multiples Testen Auf Grund mehrerer Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen (Mepolizumab 75 mg i.v. vs. Placebo und Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo) wurde ein einseitiger Test nach Hochberg durchgeführt. Um die Vielzahl der Vergleiche von primären und sekundären Endpunktpunkten berücksichtigen zu können, wurde zusätzlich ein hierarchisches Testverfahren herangezogen. Hierbei ist die statistische Inferenz von der statistischen Signifikanz, die bei den vorangegangenen Tests in der vordefinierten Hierarchie erreicht wurde, abhängig. Dieses Vorgehen entspricht der „truncated“ Hochberg Prozedur nach Dimitrienko mit einem Gamma-Parameter von 1. Die hierarchische Ordnung der Endpunkte wurde wie folgt definiert: 1) Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen 2) Asthma Exazerbation (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
		3) Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern 4) Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline Veränderung des SGRQs (Woche 32) zu Baseline Eine statistische Signifikanz wird erzielt, wenn beide Tests (Mepolizumab 75 mg i.v. vs. Placebo und Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo) bei einem Signifikanzniveau von 0,025 statistisch signifikant sind oder wenn ein Test bei einem Signifikanzniveau von 0,0125 statistisch signifikant ist.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen wurden folgende Subgruppenanalysen a priori im Analyseplan aufgeführt und für den Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ausgewertet: ○ Alter (12-17, 18-29, 30-49, 50-64, ≥65 Jahre) ○ Geschlecht (Männlich; Weiblich) ○ Gewicht (≤60 kg; >60-≤75 kg; >75-≤90 kg; >90 kg) ○ Prozentual vorhergesagter FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60%; >60-80%; >80%) ○ Bisherige Exazerbationen vor Screening (2; 3; 4+) ○ Region (Europäische Union; USA; Japan; Korea; Süd- und Zentralamerika, Rest der Welt) ○ Region (Nordamerika; Nordostasien) ○ Orale Kortikosteroiddauertherapie bei Baseline (Ja; Nein) ○ Reversibilität bei Screening (Reversibel; Nicht-Reversibel) ○ Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<150 Zellen/mcl; 150- <300 Zellen/mcl; 300- <500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl) ○ Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening (<150 Zellen/mcl; 150-<300 Zellen/mcl; 300-<500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl) ○ Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn (Ja; Nein) ○ Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening (Ja; Nein) ○ Eosinophilenspiegel im Blut – Einschlusskriterium (≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn; ≥150/mcl bei Screening; ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn und ≥150/mcl bei Screening) ○ Nasenpolypen bei Screening (Ja; Nein) ○ Baseline IgE-Konzentration (≤30, >30-≤700, >700 U/ml) Für den Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) -

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
		Klinisch signifikante Exazerbationen wurde folgende Subgruppenanalyse für den Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ausgewertet: ○ Alter (<65; ≥65 Jahre) ○ Bisheriger Gebrauch von Xolair® (Ja; Nein) Für den Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen wurde folgende Subgruppenanalyse a priori nur im Analyseplan aufgeführt: ○ Ansprechrate auf Xolair® Behandlung Für den Endpunkt SGRQ wurde folgende Subgruppenanalyse a priori im Analyseplan aufgeführt und für den Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ausgewertet: ○ BDI-II (0-13; 14-19; 20-28; 29-63) Für den Endpunkt FEV_1 (Pre- und Post-Bronchodilatator) wurde folgende Subgruppenanalyse für den Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ausgewertet: Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening (<150 Zellen/mcl; 150-<300 Zellen/mcl; 300-<500 Zellen/mcl; ≥ 500 Zellen/mcl)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Randomisierte Patientenpopulation: N=580 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=576 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N=576 **Placebo i.v. + Placebo s.c.** a) n=193 b) n=191 c) n=191 **Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c.** a) n=193 b) n=191 c) n=191 **Mepolizumab 100 mg s.c. + Placebo i.v.** a) n=194 b) n=194 c) n=194

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115588 (MENSA)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Placebo i.v. + Placebo s.c.** Randomisierte Patienten: n=193 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=12 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: ○ Unerwünschte Ereignisse: n=4 ○ Fehlende Wirksamkeit: n=1 ○ Entscheidung Arzt: n=2 ○ Entscheidung Patient: n=5 **Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c.** Randomisierte Patienten: n=193 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=16 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: ○ Fehlende Wirksamkeit: n=1 ○ Protokollverletzung: n=3 ○ Lost to follow-up: n=2 ○ Entscheidung Arzt: n=1 ○ Entscheidung Patient: n=9 **Mepolizumab 100 mg s.c. + Placebo i.v.** Randomisierte Patienten: n=194 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=9 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: ○ Unerwünschte Ereignisse: n=1 ○ Fehlende Wirksamkeit: n=2 ○ Lost to follow-up: n=2 ○ Entscheidung Patient: n=4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 08. Oktober 2012 Abschluss der Studie: 18. Januar 2014 Für Patienten die nicht an der Open-Label Extension Studie mit einer Dauer von 52 Wochen teilnahmen, erfolgte 12 Wochen ±7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eine Follow-Up Visite.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Studie MEA115588 (MENSA)

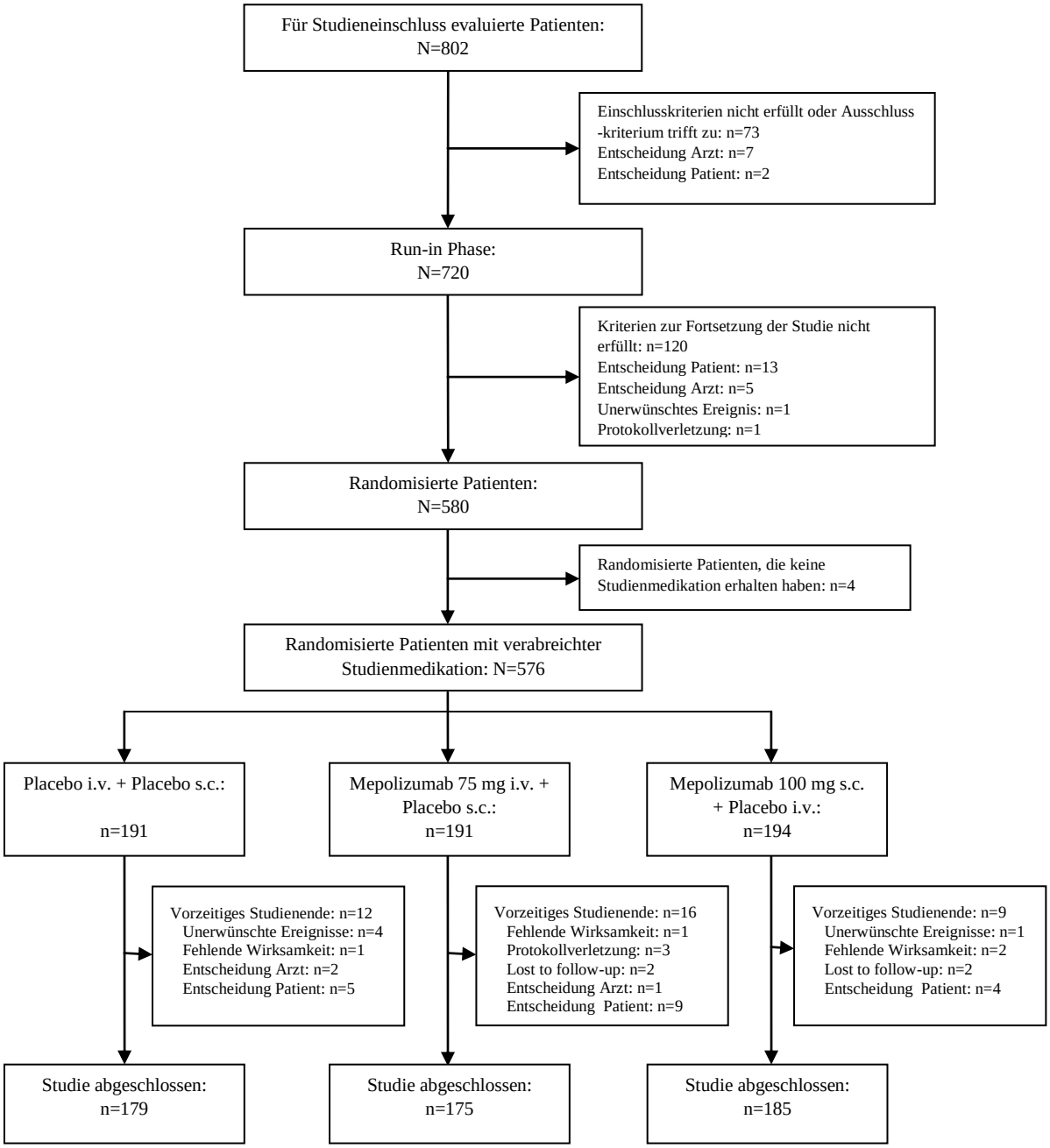


Tabelle 4-341 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115575 (SIRIUS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung des Effektes von Mepolizumab 100 mg s.c. im Vergleich zu Placebo, bei der Reduktion der begleitenden Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (OCS). Dabei wurde bei Patienten mit schwerem, refraktärem eosinophilen Asthma, Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo als zusätzliche Komponenten einer bereits bestehenden Asthmatherapie gegeben. Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mepolizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma. **Primäre Fragestellung** Innerhalb der Studie sollte geprüft werden, ob durch die zusätzliche Gabe von Mepolizumab, die mit schweren Nebenwirkungen vergesellschaftete Gabe von oralen Steroiden, in einen Zeitraum von 4 Wochen nach einer Behandlung von 20 Wochen, unter Erhaltung der Asthmakontrolle reduziert werden konnte. **Sekundäre Fragestellungen** Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mepolizumab versus Placebo über einen Behandlungszeitraum von 20 Wochen, bei Patienten mit schwerem refraktärem Asthma mit erhöhtem Eosinophilenspiegel im Blut, in Bezug auf ihre Asthmasymptomatik, Lungenfunktion, Exazerbationsrate und Lebensqualität, die mittels St. George's Respiratory Questionnaire erhoben wurde.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, parallele Phase III Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem refraktärem Asthma mit erhöhten Eosinophilenspiegel im Blut, die eine regelmäßige Zusatzbehandlung mit oralen Steroiden benötigten. Die Studie bestand aus 4 Phasen, wobei der Behandlungszeitraum, dem die Optimierungsphase voraus ging, 24 Wochen betrug: 1. **Optimierung der OCS-Dosierung (3 bis 8 Wochen)** Während dieser Phase wurden die Patienten vor dem Start der Studienmedikation auf die niedrigste effektive OCS-Dosierung eingestellt. Die Titration (erhöhen oder verringern) der OCS-Dosierung erfolgte nach einem im Protokollvorgegebenen Schema und wurde durch die tägliche Erhebung des ACQs mittels eDiary kontrolliert. Nach Erreichen der optimierten OCS-Dosierung, mussten die Patienten vor der Randomisierung 2 Wochen lang mit dieser konstant

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
		gehaltenen Dosierung behandelt werden. 2. **Einführung der Studienmedikation (4 Wochen)** Nach dem Ende der Optimierungsphase wurden die Patienten randomisiert und unter konstanter Dosierung von OCS und Asthmamedikation, mit der Studienmedikation behandelt. 3. **Reduktion der oralen Kortikosteroide (16 Wochen)** Die Verringerung der OCS-Dosierung erfolgte nach den für diese Phase im Protokoll vorgegebenen Regeln und wurde nur ausgesetzt falls der Patient die im Protokoll dafür vorgegebenen Kriterien erfüllte. 4. **Erhaltungsphase (4Wochen)** Während der Erhaltungsphase, nach der letzten Gabe der Studienmedikation, fanden keine weiteren Änderungen der OCS-Dosierung mehr statt. Patienten, die die Randomisierungskriterien erfüllten, wurden nach der "OCS-Optimierungsphase" von 3 bis 8 Wochen, im Verhältnis 1:1 in die parallelen Behandlungsarme: ○ Mepolizumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen ○ Placebo (Kochsalzlösung 0,9%) s.c. alle 4 Wochen eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden die Patienten bezüglich der Dauer ihrer Vorbehandlung mit OCS (≥5 Jahre und <5 Jahre) stratifiziert. Geeignete Patienten, die die Kriterien im Protokoll erfüllten, wurden direkt nach der Erhaltungsphase mit der abschließenden Visite an Woche 24, in die anschließende Open-Label Extension Studie MEA115661 aufgenommen. Für Patienten die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen, folgte 12 Wochen (±7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation an Woche 20 (Ende der Reduktionsphase), eine Follow-Up Visite (Woche 32) mit der die Studie für diese Patienten abgeschlossen wurde.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 01 vom 16. August 2012** Alle mit diesem Amendment eingeführten Änderungen wurden vor dem Screening des ersten Patienten am 29 Oktober 2012 umgesetzt und hatten keine Auswirkungen auf die geplanten Studienabläufe oder auf die Interpretation der Studienergebnisse. Folgend die wichtigsten Änderungen zur exakteren Erläuterung und Präzisierung, sowie zur punktuellen Erweiterung der Vorgaben des Protokolls: • Präzisierung des relevanten Auswertungszeitraumes für den primären Endpunkt und einen sekundären Endpunkte (FEV_1 Post-Bronchodilatator) • Zusätzliche Aufnahme der Bedingung der Asthmakontrolle für den primären Endpunkt und einen sekundären Endpunkt (prozentuale OCS-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
		Reduktion). • Verschiebung von 5 sekundären Endpunkten zu „andere Endpunkte“. • Zusätzliche Anleitungen zum Vorgehen beim Auftreten von Exazerbationen in den unterschiedlichen Studienphasen. • Erweiterung und Präzisierung der Definition von klinisch signifikanten Exazerbationen. • Erweiterung und Präzisierung von einzelnen Ein- und Ausschlusskriterien und Randomisierungs-kriterien. • Zusätzliche Datenerhebung und erweiterte Dokumentation im Rahmen der unerwünschten Ereignisse für kardiovaskuläre Vorgeschichte bzw. Ereignisse mit Angabe der zeitlichen Fristen. • Erweiterte Dokumentation im Rahmen der unerwünschten Ereignisse für Todesfälle mit Angabe der zeitlichen Fristen. Darüber hinaus wurden typografische und formelle Fehler korrigiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** ○ Schriftliche Einwilligungserklärung ○ Alter ≥12 Jahren an Visite 1 und ein Gewicht ≥45 kg ○ Bedarf an regelmäßiger Behandlung (gut dokumentiert) mit systemischen Kortikosteroiden in den letzten 6 Monaten vor Visite 1 und einer stabilen OCS-Dosis in den letzten 4 Wochen vor Visite 1. Die Dosierung an Visite 1 muss 5,0 bis 35 mg/Tag Prednisolon oder Äquivalent betragen. Die Patienten müssen einem Wechsel ihrer OCS-Medikation auf das für die Studie vorgeschriebene Prednison/Prednisolon und dessen Einnahme während der Studie gemäß Protokoll zustimmen. ○ Regelmäßige Behandlung (gut dokumentiert) mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 ○ Alter ≥18 Jahren: ICS Dosis ≥880 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares; Bei ICS/LABA Kombinationspräparaten erfüllt die höchste im jeweiligen Land zugelassene Erhaltungsdosis dieses Kriterium. ○ Alter 12-17 Jahren: ICS Dosis ≥440 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares - mit oder ohne Fortführen der OCS-Behandlung; Bei ICS/LABA Kombinationspräparaten erfüllt die mittlere im jeweiligen Land zugelassene Erhaltungsdosis dieses Kriterium. ○ Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation für mindestens 3 Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation innerhalb von 3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
		aufeinanderfolgenden Monaten, während der letzten 12 Monate vor Visite 1. o Diagnose von eosinophilen Asthma oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von eosinophilen Asthma gemäß Randomisierungskriterien 2 und 3. o Geschlecht: männlich oder weiblich (Frauen im gebärfähigem Alter nur, wenn sie zustimmen, während der Studie und bis 4 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, eine akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden) **Ausschlusskriterien:** o Raucher und ehemalige Raucher mit ≥10 Packungsjahren o Sonstige, klinisch bedeutende Erkrankungen der Atemwege neben Asthma o Aktuellen malignen Tumor oder Vorgeschichte mit malignem Tumor mit einer Remission weniger als 12 Monate vor dem Screening o Lebererkrankung o Nicht stabil eingestellte, schwere oder klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung o Sonstige derzeitige oder frühere klinisch signifikante Erkrankungen wie endokrine, autoimmunologische, metabolische, neurologische, hepatische, hämatologische, oder andere Körpersystem Anomalitäten, die nicht stabil eingestellt waren o Andere Erkrankungen, die einen erhöhten Eosinophilenspiegel im Blut verursachen (hypereosinophiles Syndrom einschließlich das Churg-Strauss-Syndrom oder eosinophilen Ösophagitis); Parasitenbefall in den letzten 6 Monaten vor Visite 1 o EKG-Auswertung: QTc(F) ≥450 ms oder QTc(F) ≥480 ms mit Schenkelblock o Immunschwäche o Behandlung mit Omalizumab (Xolair®) innerhalb der letzten 130 Tage vor Visite 1 o Behandlung von Entzündungserkrankung mit monoklonalen Antikörpern (andere als Xolair®) innerhalb 5 Halbwertszeiten vor Visite 1 o Behandlung mit einer anderen Studienmedikation (auch neue Zusammensetzungen von bereits vermarkteten Produkten) innerhalb von höchstens 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten des Wirkstoffes vor Visite 1 o Allergie/Intoleranz gegenüber einem monoklonalen Antikörpern oder biologischen Wirkstoffen o Schwangerschaft/Stillen o Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahre vor Visite 1 o Bekannte Hinweise auf mangelnde Adhärenz bezüglich Kontrollmedikation und / oder mangelnde Fähigkeit,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
		ärztlichen Anweisungen zu folgen. ○ Frühere Teilnahme an Studien mit Mepolizumab und Behandlung mit der Studienmedikation einschließlich Placebo Re-Screening von Personen war nur mit der Zustimmung des medizinischen Monitors erlaubt. **Randomisierungskriterien:** Am Ende der Optimierungsphase mussten folgende Kriterien von den Studienteilnehmer erfüllt sein, um randomisiert zu werden: ○ Erreichen einer stabilen OCS-Dosierung während der Optimierungsphase (Über 2 Wochen vor der Randomisierung eine gleichbleibende OCS-Dosierung zwischen 5,0 und 35 mg/Tag) ○ FEV_1 ○ Alter ≥18 Jahren an Visite 1, Visite 2 oder Visite 3: <80% des erwarteten Sollwertes (Pre-Bronchodilatator) ○ Alter 12-17 Jahren an Visite 1, Visite 2 oder Visite 3: <90% des erwarteten Sollwertes (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV_1/FVC Ratio <0,8 ○ Eosinophile Entzündung der Atemwege mit ○ Erhöhtem Eosinophilenspiegel im Blut von ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Visite 3, der in Zusammenhang mit Asthma steht ○ Erhöhtem Eosinophilenspiegel im Blut von ≥150/mcl zwischen Visite 1 und Visite 3, der in Zusammenhang mit Asthma steht ○ Asthma, dokumentiert durch: ○ Reversibilität der Atemfunktion (FEV_1 ≥12% und 200 ml) an Visite 1, Visite 2 oder Visite 3 ODER dokumentiert in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn **ODER** ○ Bronchialer Hyperreaktivität (Methacholin: PC_{20} <8°mg/ml, Histamin: PD_{20} <7,8 µmol, Mannitol: Abfall des FEV_1 gemäß der Fachinformation) in den letzten 12 Monaten vor Visite 3 **ODER** ○ Schwankungen des FEV_1 um ≥20% zwischen zwei aufeinander folgenden Krankenhausbesuchen dokumentiert in den letzten 12 Monaten vor Visite 3 **ODER** ○ Schwankungen des täglich gemessenen Peak Flows um >20% an mindestens 3 Tagen während der Optimierungsphase ○ Einnahme der OCS-Medikation wie vorgeschrieben an mindestens 10 von 14 Tagen ○ Vollständiges Ausfüllen des eDiarys (Symptome, Notfallmedikation, PEF Messung) an mindestens 4 der letzten 7 Tage unmittelbar vor Visite 3 ○ Keine Anhaltspunkte für klinisch signifikante

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
		Anomalien bei der hämatologischen, biochemischen oder Urinuntersuchung o Keine Diagnose von Hepatitis B o Leberfunktionstest an Visite 1 -Alanin-Aminotransferase <2x ULN (Obere Grenze des Normalbereichs) - Aspartat-Aminotransferase <2x ULN - Alkaline Phosphatase ≤2,0x ULN - Bilirubin ≤1,5x ULN o Keine Anhaltspunkte für eine klinisch signifikante Auffälligkeit beim 12-Kanal-EKG an Visite 1
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Sponsor der Studie** GlaxoSmithKline **Unterzeichner des Sponsors** Hector Ortega, MD, ScD **Leitender Prüfarzt** Dr. med. Oliver Kornmann, Frankfurt/ Main **Statistischer Analyseplan** Robert Price, Statistician, Clinical Statistics, Quantitative Sciences, GSK Isabelle Pouliquen, Director Clinical Pharmacology Modelling and Simulation, Quantitative Sciences, GSK **Studienmanagement und Monitoring** GlaxoSmithKline **Zentrale Auswertung der Laboruntersuchungen** Quest Diagnostics Clinical Trials (Heston, Middlesex, UK and Valencia, California, USA), Tan Tock Seng Hospital (Singapore, Malaysia) **eDiaries und Peak-Flow-Meter** PHT Corporation (Charleston, MA,USA) **Messung der Immunogenität und der Mepolizumabkonzentration im Plasma** Alliance Pharma (Malvern, PA, USA) unter der Aufsicht von DMPK **Interpretation des EKGs** Biomedical Systems Corporation (St. Louis, MO, USA **Pharmakokinetische Analyse** ICON Development Solutions Ltd. (Manchester, UK) unter der direkten Federführung von Clinical Pharmacology Modelling and Simulation (CPMS), GSK **Studienzentren** 38 Studienzentren in 10 Ländern: darunter Deutschland (8),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
		Frankreich (5), Tschechische Republik (5), USA (5)), UK (4), Australien (3), Kanada (3), Niederlande (2), Polen (2), Mexiko (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war: o Mepolizumab 100 mg s.c. o Placebo s.c. Randomisierte Studienmedikation wurde über einen Zeitraum von 24 Wochen alle 4 Wochen verabreicht.
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	<u>Primärer Endpunkt:</u> Prozentuale OCS–Reduktion zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle. Die Dosierung zwischen Woche 20 und 24 war definiert als der Mittelwert der täglichen OCS-Dosis die zwischen den Visiten an Woche 20 und Woche 24 gegeben wurde. Die Baseline Dosierung ist die nach der Optimierungsphase verschriebene optimierte OCS-Dosierung. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> o Anteil der Patienten mit einer prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis von mindestens 50% zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle. o Anteil der Patienten mit einer Reduktion der täglichen OCS-Dosis auf höchstens 5 mg zwischen Woche 20 und 24 unter Erhalt der Asthmakontrolle. o Anteil der Patienten mit vollständiger Reduktion der täglichen OCS-Dosis (komplettes Absetzen von OCS) zwischen Woche 20 und 24 unter Erhalt der Asthmakontrolle. o Mediane prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle. <u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</u> o Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen o Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die Hospitalisierung erfordern o Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern o Durchschnittliche Veränderung des SGRQs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline o Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline o Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen o Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
		Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern ○ Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern ○ Durchschnittliche Veränderung des Beck Depression Inventory II (BDI-II) im Vergleich zu Baseline ○ Anzahl der Tage im Krankenhaus wegen Asthma ○ Durchschnittliche Anzahl der Studientage mit OCS-Gebrauch wegen Exazerbation ○ Durchschnittliche Dosis von Prednison (oder Äquivalent) wegen/pro Exazerbationen ○ Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 24 im Vergleich zu Baseline ○ Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) - Durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des Asthma Symptom Scores zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline ○ Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) - durchschnittliche Veränderung zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des VAS Scores für nasale Symptome im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung der morgendlichen PEF-Werte zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Post-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des IgE-Spiegels im Vergleich zu Baseline <u>Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit:</u> ○ Auftreten unerwünschter Ereignisse ○ Typische und mit der dauerhaften Einnahme von OCS assoziierte unerwünschte Ereignisse ○ Laborchemie und hämatologische Parameter ○ Vitalzeichen (Veränderungen von Pulsfrequenz und Blutdruck im Vergleich zu Baseline) ○ Blutglukose und Körpergewicht während der 24 wöchigen Behandlung ○ HbA1c während der 24-wöchigen Behandlung ○ 12-Kanal EKG Parameter (mittlere und maximale Veränderungen von QTc(F) und QTc(B) im Vergleich zu Baseline) <u>Weitere Endpunkte: Lebensqualität</u> Anzahl der Patienten mit einem vom Klinikarzt positiv

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
		bewerteten Behandlungseffekt Anzahl der Patienten mit einem vom Patienten positiv bewerteten Behandlungseffekt Durchschnittlicher WPAI-GH Version 2 Fragebogen zur Steroid-Wahrnehmung Durchschnittliche Veränderung der MOS (Medical Outcome Study) Schlafskala im Vergleich zu Baseline Durchschnittliche Anzahl an Fehltagen in der Schule oder im Beruf <u>Weitere Endpunkte: Pharmakokinetik</u> Plasmakonzentration von Mepolizumab <u>Weitere Endpunkte: Pharmakodynamik</u> Veränderung des Eosinophilenspiegels im Blut im Vergleich zu Baseline <u>Weitere Endpunkte: Immunogenität</u> Bestimmung von Anti-Mepolizumab Antikörpern

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Mit dem Amendment 01 vom 16. August 2012 wurden, vor dem Screening des ersten Patienten am 29. Oktober 2012, folgende Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen: • Präzisierung des relevanten Erhebungszeitraumes für den primären Endpunkt, OCS-Reduktion. Der Zeitraum für die Erhebung des primären Endpunktes wurde von Woche „24“ auf Woche 20-24“ präzisiert, um die Datengrundlage für den primären Endpunkt genauer zu beschreiben. • Präzisierung des relevanten Erhebungszeitpunktes für den sekundären Endpunkt, FEV_1 (Post-Bronchodilatator). Der nicht genannte Zeitpunkt für die Erhebung dieses sekundären Endpunktes wurde durch die Ergänzung „zu Woche 24“ exakt beschrieben. • Zusätzliche Aufnahme der Bedingung der Asthmakontrolle für den primären Endpunkt und einen sekundären Endpunkt (prozentuale OCS-Reduktion). Die Ergänzung in der Beschreibung wurde gemacht, um die Bedingung der Asthmakontrolle als Grundlage für die Dosierungsänderungen auch hier explizit zu nennen • Verschiebung von 5 sekundären Endpunkten zu „andere Endpunkte“, um die Zahl der sekundären Endpunkte zu reduzieren.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl für den primären Endpunkt erfolgte nach der Methode von Whitehead. Mit einer Anzahl von 60 randomisierten Patienten kann, bei Verwendung eines proportionalen Odds Ratio Models, ein Odds Ratio von 2,9 zwischen Behandlungs- und Placeboarm, bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% mit einer statistischen Power von 90%, nachgewiesen werden. Dies entspricht, bei einer Rate von 48% der Patienten mit mindestens 50% Reduktion der OCS-Dosierung im Placeboarm, einer Erhöhung des Anteils um 25% auf 73% im Behandlungsarm. Der höchste in früheren Studien gemessene Anteil von Patienten mit einer mindestens 50% Reduktion der täglichen OCS-Dosierung im Placeboarm betrug 48%. Bei dem verwendeten proportionalen Odds Ratio Model stützt sich die Fallzahl auf die Verteilung der Patienten in die vorgegebenen Kategorien für die prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosierung. Für den Placeboarm wurde der Fallzahlberechnung folgende Verteilung der prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosierung im Vergleich zu Baseline zu Grunde gelegt: Prozentuale Reduktion: Placebo ≥90 - 100%: 12%

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
		≥75 - < 90% | 16% ≥50 - <75% | 20% >0 - <50% | 24% Keine Verringerung der OCS-Dosis | 28%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interimsanalyse geplant. Ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee (Independent Data Monitoring Committee - IDMC) wurde zur Überwachung der Sicherheit eingesetzt. Beim Auftreten von 8 vom IDMC bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen in den beiden Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) sollte eine Meta-Analyse der schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse und der Todesfälle durchgeführt werden. Als nicht bindender Grenzwert um weitere Untersuchungen der Daten durch das IDMC zu veranlassen, wurde ein p-Wert von p<0,01 in einer der beiden Auswertungen bestimmt. Das IDMC sollte dann über Änderungen oder die Beendigung der beiden Studien beraten. Die Zahl von 8 bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen wurde nicht erreicht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde zentral mit der validierten Randomisierungssoftware RandAll durch GSK generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme erfolgte in jedem teilnehmenden Land separat und war nach vorangehender Einnahme von OCS stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert. Hierbei handelt es sich um ein durch den Prüfarzt genutztes telefonbasiertes System. Die doppel-blinde Studienmedikation wurde, basierend auf der Randomisierungsliste, im Einklang mit dem „RAMOS Container Treatment Assignment List (CTAL)“ vorbereitet. Die „RAMOS CTAL“ wurde von GSK als ein unterzeichnetes und kontrolliertes Papierdokument mit dem Zustellungshinweis „persönlich/vertraulich“ an einen nicht verblindeten, qualifizierten Empfänger an jeden Studienzentrum versandt. Die „RAMOS CTAL“ wurde dort an einem gesicherten Ort aufbewahrt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde zentral mit der validierten Randomisierungssoftware RandAll durch GSK generiert Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte parallele Phase III Studie. Alle Studienmedikation wurde doppel-blind verabreicht. Die Prüfärzte und Studienpersonal, die an der Behandlung, der Beurteilung der Zielgrößen und deren Dokumentation beteiligt waren, sowie die Patienten verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Weil die Rekonstitution von Mepolizumab nicht verblindet erfolgen konnte, wurde die Vorbereitung der Studienmedikation durch ein unverblindetes Mitglied des Personals im Studienzentrum, das nicht in die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingebunden war, durchgeführt. Vor der Verabreichung wurde die Studienmedikation, 100 mg Mepolizumab oder eine identische Menge 0,9% Kochsalzlösung als Placebo, in nicht unterscheidbare 1,0 ml Injektionsspritzen aufgezogen. Die Studienmedikation wurde doppel-blind, für Patient und verabreichenden Prüfarzt verblindet, gegeben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation beider Behandlungsarme wurde subkutan in den Oberarm der Patienten appliziert
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Endpunkt, die Prozentuale OCS–Reduktion zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle wurde für die Auswertung wie folgt kategorisiert:. 1. 90 - 100% 2. 75 - <90% 3. 50 - <75% 4. >0 - <50% 5. Keine Veränderung oder Zunahme der OCS-Dosis, oder Absetzen der Studienmedikation Der Vergleich von Mepolizumab und Placebo wird als Odds Ratio berechnet und für die ITT Population ausgewertet. Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, werden in der schlechtesten Wirksamkeitskategorie (5) gewertet. Die Auswertung des kategorisierten Endpunktes erfolgt durch ein multinomiales, logistiches, generalisiertes, lineares model mit den Kovariablen Behandlungsarm, Zeitraum des bisherigen OCS-Gebrauchs (<5 Jahre vs. ≥5 Jahre), Region und der OCS-Dosis an Baseline. Als Ergebnis werden das Odds Ratio, der p-Wert und das 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Die sekundären Endpunkte Anteil der Patienten mit einer prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis von mindestens 50%, Reduktion auf höchstens 5 mg und vollständiger Reduktion der täglichen OCS-Dosis, zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
		Asthmakontrolle werden mittels einer logistischen Regression ausgewertet. Es werden die gleiche Kovariablen wie bei der Analyse des primären Endpunktes verwendet. Für die Auswertung der medianen prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle wurde ein, mit dem Stratifizierungsparameter Zeitraum des bisherigen OCS-Gebrauchs, adjustierter, Wilcoxon Rangsummen Test durchgeführt und der p-Wert des Tests dargestellt. Die sekundären Endpunkte werden als Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes betrachtet, daher wird keine Adjustierung für mehrfaches Testen vorgenommen.

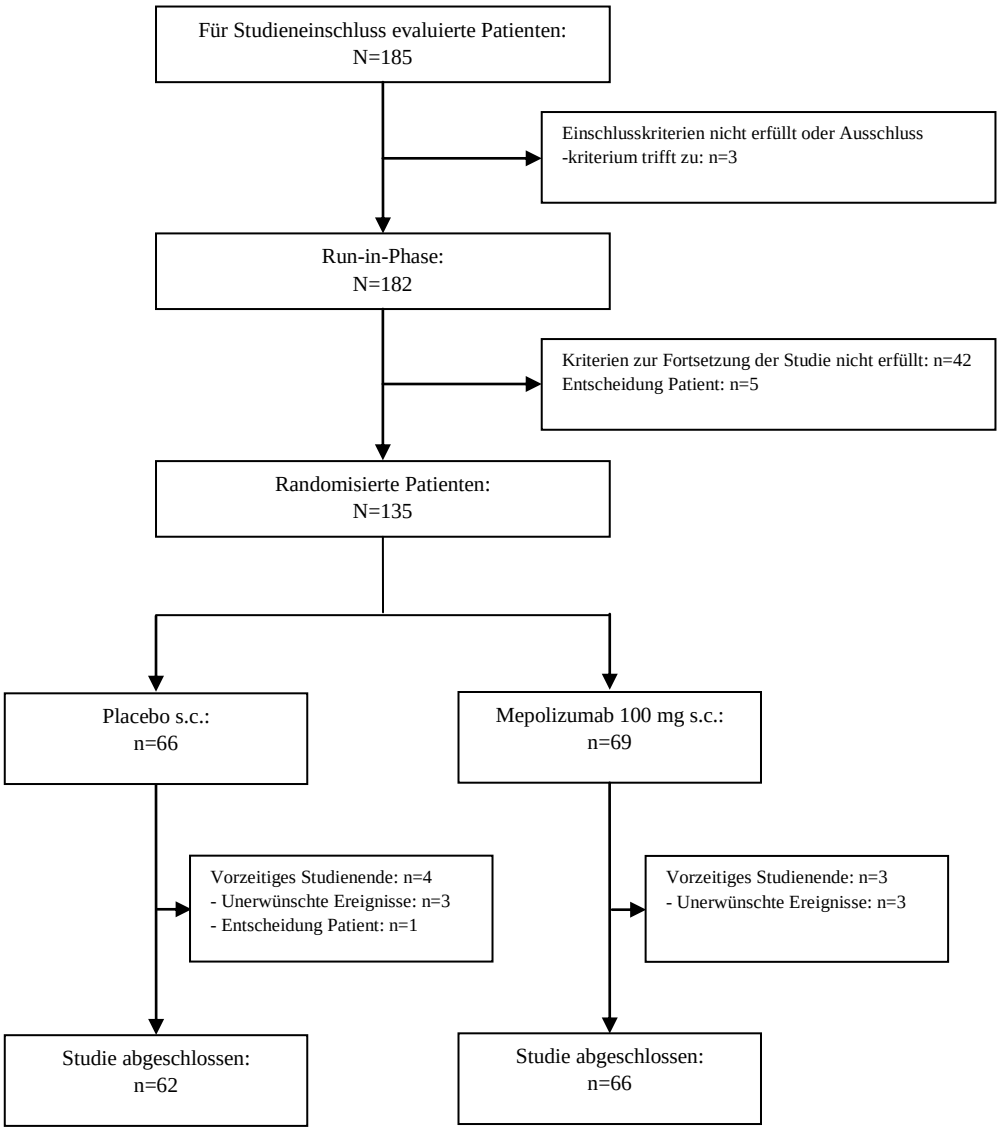
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden folgende weiteren Analysen durchgeführt:
		• Auswertung basierend auf der Per-Protokoll Population
		• Auswertung der ITT Population basierend auf der Behandlung zu der die Patienten randomisiert wurden
		• Auswertung der ITT Population für die Patienten die die Studie vorzeitig abgebrochen haben mit dem letzten vorliegenden Wert für die OCS Reduktion in die Auswertung eingegangen sind
		• A priori geplante Subgruppenanalysen mit den Subgruppen:
		  o Region (Europäische Union; Rest der Welt)
		  o Eosinophilensspiegel im Blut zu Baseline (<150 Zellen/mcl; 150-<300 Zellen/mcl; 300-<500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl)
		• Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den 12 Monaten vor Studienbeginn (Ja; Nein);
		  o Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening (Ja; Nein)
		  o Zeitraum des bisherigen OCS-Gebrauchs (<5 Jahre; ≥ 5Jahre)
		• Nicht a priori geplante Subgruppenanalysen mit den Subgruppen:
		  o Geschlecht (Männlich; Weiblich)
		  o Gewicht (≤ 75kg; >75kg)
		  o Baseline OCS-Dosis (5 mg-<10 mg; 10 mg-<15°mg; ≥15 mg)

Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115575 (SIRIUS)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Randomisierte Patientenpopulation: N=135 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=135 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N=135 **Placebo s.c.** a) n=66 b) n=66 c) n=66 **Mepolizumab 100 mg s.c.** a) n=69 b) n=69 c) n=69
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Placebo s.c.** Randomisierte Patienten: n=66 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=4 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: ○ Unerwünschte Ereignisse: n=3 ○ Entscheidung Patient: n=1 **Mepolizumab 100 mg s.c.** Randomisierte Patienten: n=69 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=3 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: ○ Unerwünschte Ereignisse: n=3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 29. Oktober 2012 Abschluss der Studie: 12. Dezember 2013 Für Patienten die nicht an der Open-Label Extension Studie mit einer Dauer von 52 Wochen teilnahmen, erfolgte 12 Wochen ±7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eine Follow-Up Visite.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Studie MEA115575 (SIRIUS)



Anhang 4-E2: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-342 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115588 (MENSA) – RCT für indirekte Vergleiche

Das Studeindesign und die -methodik für die Studie MEA115588 (MENSA) wurde bereits in Anhang 4-E1 dargestellt.

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

Der Patientenfluss wurde bereits in Anhang 4-E1 in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dargestellt.

Tabelle 4-343 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Humbert 2005 (INNOVATE) – RCT für indirekte Vergleiche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Humbert 2005 (INNOVATE)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Wirksamkeit von Omalizumab auf klinisch signifikante Asthma Exazerbationen bei Patienten mit nicht ausreichend kontrolliertem, schwerem, persistierendem Asthma, die mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABAs) behandelt werden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	28-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie zuzügl. 16 Wochen Follow-Up Randomisierungsverhältnis: 1:1 (Omalizumab: Placebo) Run-in Phase: 8 Wochen Behandlungsphase: 28 Wochen Nachbeobachtung: 16 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nach wissenschaftlicher Beratung durch das EU Committee on Proprietary Medicinal Products wurden die Einschlusskriterien wie folgt geändert, um die aktualisierten GINA-Leitlinien zu reflektieren: Patienten wurden unmittelbar nach der Hospitalisierung rekrutiert; Dosisveränderungen der Asthmamedikation (einschließlich ICS und LABAs) wurden zugelassen; eine Baseline-Periode wurde nicht durchgeführt; Definition der hoch dosierten ICS entsprach ≥800 mcg/Tag Beclometasondipropionat (BDP) bzw. ≥400 mcg/Tag Fluticasonpropionat.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Wesentliche Einschlusskriterien: • Alter ≥12 Jahre und ≤75 Jahre • Allergie gegen ≥1 ganzjährig und voraussichtlich während der Studienzeit auftretendes Allergen, ausgewiesen durch positiven Pricktest • IgE-Serumkonzentration ≥30 und ≤700 IU/ml • Schweres Asthma, das eine Behandlung mit >1000 µg/Tag Beclometason-Dipropionat (oder Äquivalent) und LABA (Stufe 4 der Global Initiative for Asthma (GINA)) notwendig macht. • FEV_1 Sollwert ≥40% und <80% und andauernde Asthmasymptomatik • FEV_1 Reversibilität ≥12% ab Baseline innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Salbutamol ((≤400 µg inhalativ oder ≤5 mg zerstäubt) • ≥2 Asthma Exazerbationen innerhalb der vergangenen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Humbert 2005 (INNOVATE)
		12 Monate trotz Einnahme hoch dosierter ICS und LABAs, die eine Notfallbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden erforderte, oder 1 Asthma Exazerbation innerhalb der letzten 12 Monate (Peak-Flow/ FEV_1 <60% des persönlichen Bestwertes, Einnahme systemischer Kortikosteroide erforderlich), die eine Hospitalisierung oder stationäre Notfallbehandlung notwendig machte) • Stabile Einnahme zusätzlicher Asthmamedikation von >4 Wochen vor Randomisierung erlaubt, einschließlich Theophylline, oraler Beta-2-Sympathomimetika und Leukotrienrezeptor-Antagonisten • Erhaltungstherapie mit oralen Kortikosteroiden (≥20 mg/Tag) erlaubt, unter der Voraussetzung, dass in den letzten 12 Monaten während der Therapie ≥1 Exazerbation auftrat. Wesentliche Ausschlusskriterien • Raucherstatus: ≥10 Packungsjahre • Behandlung einer Exazerbation in den 4 Wochen vor Randomisierung (bei Bedarf konnte die Run-In-Phase verlängert werden) • Einnahme von Methotrexat, Goldsalzen, Ciclosporin oder Troleandomycin in den 3 Monaten vor dem erstem Studienkontakt • Frühere Einnahme von Omalizumab
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienzentren: 108 Studienzentren in 14 Ländern Sponsor: Novartis Pharmaceuticals
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Subkutane Injektion mit Omalizumab (Dosis: ≥0.016 mg/kg pro IU/ml der IgE Serumkonzentration) alle 2 bis 4 Wochen Gruppe 2: Subkutane Injektion mit Placebo (Salzlösung) alle 2 bis 4 Wochen Zusätzlich behielten alle Studienteilnehmer die Behandlung mit hoch dosierten ICS und LABAs (Dosis entsprechend der letzten 4 Wochen der Run-In-Phase) über den gesamten Studienzeitraum bei.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<u>Primärer Endpunkt:</u> Rate klinisch signifikanter Asthma Exazerbationen über den 28-wöchigen Studienzeitraum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Humbert 2005 (INNOVATE)
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Sekundäre Endpunkte: • Rate schwere Asthma Exazerbationen über den 28-wöchigen Studienzeitraum • Ärztliche Notfallbehandlung wegen Asthma • Hospitalisierung wegen Asthma • Behandlung in der Notaufnahme wegen Asthma • Ungeplanter Arztbesuch wegen Asthma • Veränderung des AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) in Woche 28 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des PEF an Woche 28 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des FEV_1 Sollwerts an Woche 28 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des Asthma Symptom Scores an Woche 28 im Vergleich zu Baseline • Notfallbehandlung (Inhalationen pro Studientag) - Durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline • Unerwünschte Ereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben

8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Um Ausgeglichenheit zwischen den Gruppen hinsichtlich Asthmabehandlungspraxis und Begleitmedikation zu erreichen, erfolgte eine Stratifizierung nach:
		• Land des Studienzentrums
		• Begleitmedikation bei Studienbeginn (Baseline):
		  ○ Patienten ohne Behandlung mit Theophyllinen, oralen Beta-2-Sympathomimetika, Leukotrienrezeptor-Antagonisten oder oralen Steroide
		  ○ Patienten mit Behandlung mit ≥1 Theophyllin, oralem Beta-2-Sympathomimetikum oder Leukotrienrezeptor-Antagonisten , aber ohne Erhaltungstherapie mit oralen Steroiden
		  ○ Patienten mit Erhaltungstherapie mit oralen Steroiden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Humbert 2005 (INNOVATE)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Weder das medizinische Personal vor Ort, noch die Prüfärzte erhielten Kenntnis der Behandlungsfolge.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a.) und b.) treffen zu.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Omalizumab und Placebo wurden in derselben Frequenz und mit demselben Injektionsvolumen verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: • Nach Baselinewert adjustierte (post poc) Poissonregression mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe, Dosierung, Land des Studienzentrums, Asthma-Begleitmedikation und Exazerbationshistorie • Analyse des primären Endpunkts basierend auf der Primary-Intention-to-Treat Population (Patienten, die nach einer Protokolländerung randomisiert wurden) Sekundäre Endpunkte: • Für die Endpunkte schwere Exazerbationen, Hospitalisierungen, Behandlung in der Notaufnahme und ungeplante Arztbesuche wegen Asthma wurde eine Poissonregression analog des primären Endpunktes durchgeführt (ohne Adjustierung nach Baselinewert) • Für alle weiteren sekundären Endpunkte: ANCOVA mit den Kovariablen Asthmamedikation, Land des Studienzentrums, Dosierungsschema und Baselinewert Bei allen Analysen wurde ein zwei-seitiger Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 verwendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Humbert 2005 (INNOVATE)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Das primäre Zielkriterium wurde hinsichtlich der Exazerbationshistorie (Anzahl der Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Screening und Run-In-Periode) adjustiert, um ein klinisch relevantes Ungleichgewicht zwischen den Studiengruppen auszugleichen. Die Ergebnisse der Primary-Intent-to-Treat Population wurden mit den Ergebnissen einer Auswertung basierend auf der Intent-to-Treat-Population verglichen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt: n=482 (100%) Omalizumab: Keine Angabe Placebo: Keine Angabe b) Insgesamt: n=482 (100%) Omalizumab: n=245 Placebo: n=237 c) Insgesamt: n=419 (86.9%) Omalizumab: n=209 Placebo: n=210
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlungsabbruch (n) 1) Omalizumab (22) 2) Placebo (30) Gründe für Behandlungsabbruch wurden nicht benannt.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

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

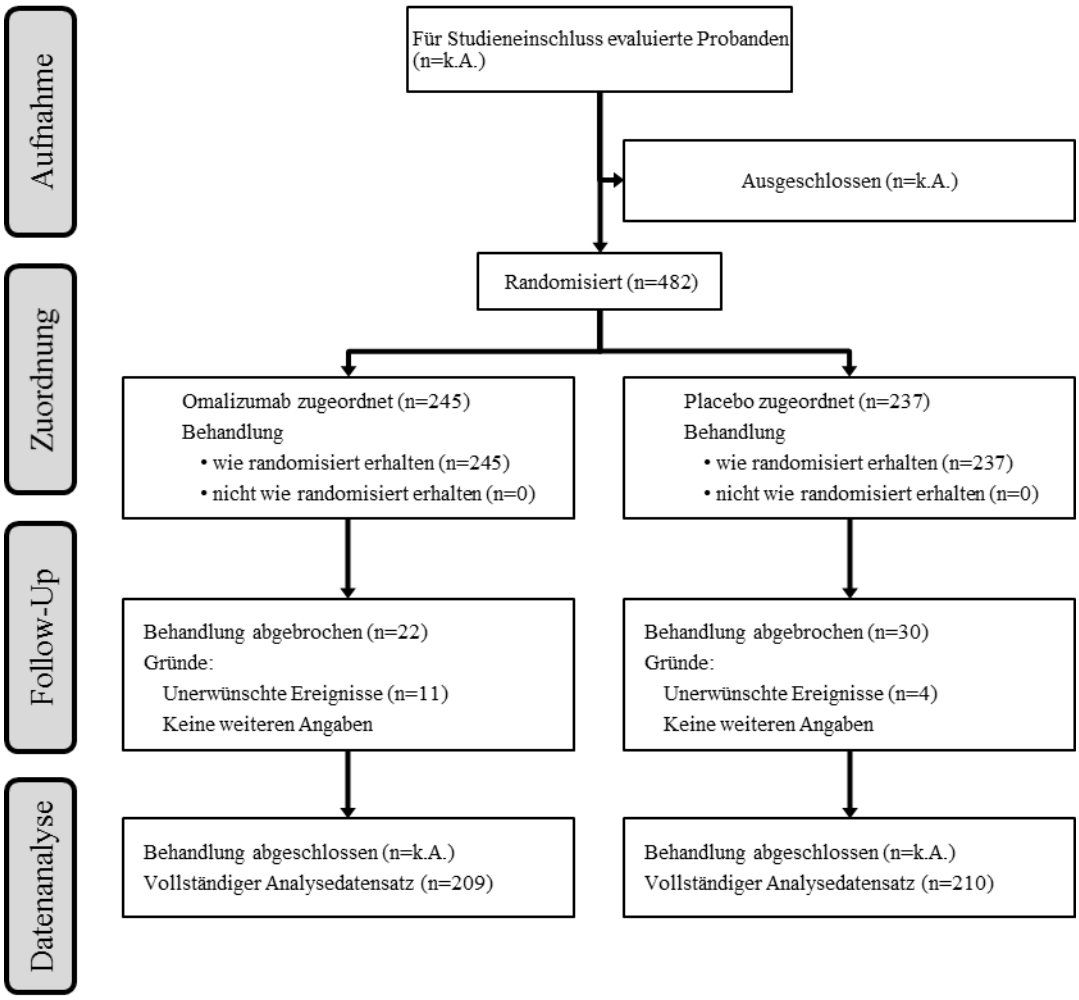


Tabelle 4-344 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chanez 2010 – RCT für indirekte Vergleiche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Chanez 2010
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Effekt der Omalizumab-Behandlung auf unkontrolliertes, schweres, persistierendes, allergisches Asthma, untersucht durch Veränderungen der FcεRI-Rezeptorexpression auf basophilen Granulozyten und plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDC2)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	16-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 2:1 (Omalizumab: Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Wesentliche Einschlusskriterien: • Alter ≥18Jahre • Klinisch diagnostiziertes schweres persistierendes, allergisches Asthma • FEV_1 Sollwert <80% • Häufige Symptome am Tage (durchschnittlich ≥4 Tage/Woche) oder nächtliches Erwachen (durchschnittlich ≥1/Woche) • Mehrfache schwere Asthma Exazerbationen innerhalb des vergangenen Jahres, die entweder Notfallmedikation mit systemischen Kortikosteroiden (≥2 Exazerbationen) oder eine Hospitalisierung (≥1 Exazerbationen) einschließlich Behandlung in der Notaufnahme erfordert • Inhalation mit einem hoch-dosierten Kortikosteroid >1000 mcg (Beclometasondipropionat oder Äquivalent) und einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum • Allergie gegen ein ganzjährig auftretendes Allergen, ausgewiesen durch positiven Pricktest oder In-vitro-Allergiereaktivität (Radio-Allergo-Sorbent-Test, RAST) • Gesamt-IgE-Serumkonzentration ≥30 und ≤700 IU/ml und angemessene Gesamt-IgE-Serumkonzentration und Gewicht entsprechend der Omalizumab-Dosierungstabellen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Chanez 2010
		Wesentliche Ausschlusskriterien: • Raucherstatus: >20 Packungsjahre • Asthma-Exazerbation innerhalb der vier Wochen vor Randomisierung • Bekannte schwere anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion auf Nahrungs- oder Arzneimittel • Nicht allergisch bedingte, erhöhte IgE-Serumkonzentration • Frühere Behandlung mit Omalizumab • Unkontrollierte chronische Erkrankung inklusive Krebserkrankungen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienzentren: 6 Studienzentren in Frankreich Sponsor: Novartis Pharmaceuticals
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Subkutane Injektion mit Omalizumab alle 2 bis 4 Wochen über einen Zeitraum von 16 Wochen. Gruppe 2: Subkutane Injektion mit Placebo (Salzlösung) alle 2 bis 4 Wochen über einen Zeitraum von 16 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Endpunkte:</u> • Prozentuale Veränderung der FcεRI-Rezeptorexpression auf basophilen Granulozyten im Blut und dendritischen Zellen nach 16 Behandlungswochen, verglichen mit der 4-wöchigen Screeningperiode vor Randomisierung (Baseline) • Prozentuale Veränderung der durchschnittlichen FcεRI-Fluoreszenzintensität nach 16 Behandlungswochen, verglichen mit Baseline <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Untersuchung bei einer Subgruppe von Patienten (3 Studienzentren) nach 4, 8, 12 und 16 Behandlungswochen im Vergleich zum Baselinewert: • Prozentuale Veränderung der Anzahl basophiler Granulozyten und dendritischer Zellen mit FcεRI-Rezeptorexpression • Prozentuale Veränderung der durchschnittlichen FcεRI-Fluoreszenz Veränderung der folgenden Endpunkte in Woche 12-16 im Vergleich zu Baseline: • Tage mit Asthmasymptomen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Chanez 2010
		• Bedarf an Notfallmedikation (Anzahl der benötigten Sprühstöße) • Nächtliches Erwachen • Tage mit Beeinträchtigungen alltäglicher Aktivitäten • Fehltage (Schule oder Arbeit) aufgrund von Asthmasymptomen • Tage mit Hospitalisierung • Tage mit ungeplanten Klinikbesuchen • Durchschnittlicher morgendlicher Peak-Flow (pro Tag) Unerwünschter Ereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung sah zunächst die Randomisierung von 20 Patienten im Verhältnis von 1:1 in Gruppe 1 (Omalizumab) und Gruppe 2 (Placebo) vor (Power laut Wilcoxon-Mann-Whitney-Test: 87%, p=0.05). Um Wirksamkeit und Sicherheit besser einschätzen zu können, wurde die Patientenzahl in Gruppe 1 um 10 Patienten erhöht, sodass letztendlich eine Randomisierung von 30 Patienten im Verhältnis von 2:1 vorgesehen wurde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach Prüfzentrum.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten zu einer der zwei Behandlungsgruppen erfolgte auf Grundlage einer zentralen Randomisierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten	a.) und c.) treffen zu.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Chanez 2010
	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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Omalizumab und Placebo wurden in derselben Frequenz und mit demselben Injektionsvolumen verabreicht. Da sich Flüssigkeitsgrad und Rekonstitutionszeit der Substanzen unterscheiden, wurden die Krankenschwestern, die die Substanzen injizierten, beauftragt, weder Patienten noch Prüfärzte zu informieren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Endpunkte: Vergleich der Behandlungsarme mittels Wilcoxon- Test Sekundäre Endpunkte: Vergleich der Behandlungsarme mittels Wilcoxon- Rangsummen-Test. Bei allen Analysen wurde ein zwei-seitiger Test mit einem Signifikanzniveau von 0,5 verwendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die prozentuale Veränderung der basophilen Granulozyten und dendritischen Zellen mit FcεRI-Rezeptorexpression sowie die prozentuale Veränderung der durchschnittlichen FcεRI-Fluoreszenzintensität wurden bei einer Subgruppe von Patienten erhoben (post-hoc Analyse).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Omalizumab: n=20 Placebo: n=11 b) Omalizumab: n=20 Placebo: n=11 c) Omalizumab: n=16 Placebo: n=11
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gründe für Behandlungsabbruch (n) 1) Omalizumab (3) Einverständniserklärung zurückgezogen (1) Protokollverletzung (1) Unerwünschte Ereignisse (1) 2) Placebo (3) Unerwünschte Ereignisse (2) Protokollverletzung (1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Chanez 2010
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dezember 2006 – März 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

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

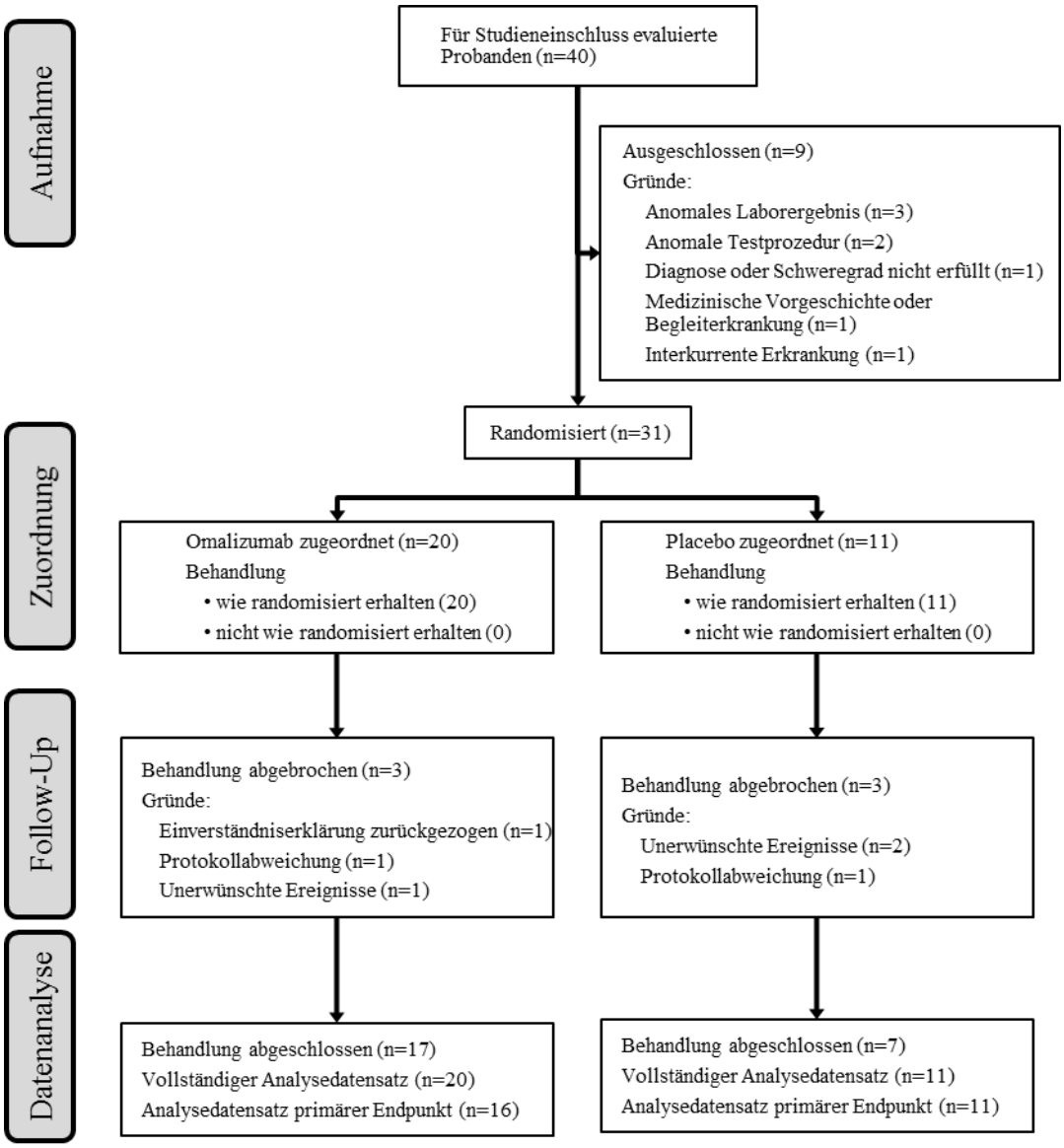


Tabelle 4-345 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hanania 2011(EXTRA) – RCT für indirekte Vergleiche

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Hanania 2011(EXTRA)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel/Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab bei Patienten mit unkontrolliertem, schwerem Asthma, die mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABAs) behandelt werden, mit oder ohne zusätzliche Kontrollmedikation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	48-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie Randomisierungsverhältnis: 1:1 (Omalizumab: Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Wesentliche Einschlusskriterien: • Alter ≥12 Jahre und ≤75 Jahre • Schweres allergisches Asthma ≥1 Jahr vor Screening • Diagnostiziertes Asthma durch den jeweiligen Studienarzt basierend auf den NAEPP Leitlinien • Unkontrolliertes Asthma trotz Behandlung mit hoch dosierten ICS und LABA mit/oder ohne zusätzliche Kontrollmedikation • ≥1 Asthma Exazerbation in den letzten 12 Monaten vor Screening, die eine Notfallbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden erfordert • Allergie gegen ein ganzjährig auftretendes Allergen ausgewiesen durch einen positiven Pricktest oder In-vitro-Allergiereaktivität in den letzten 12 Monaten vor Screening. • FEV_1 Sollwert von 40% - 80%, IgE- • Serumkonzentration ≥30 und ≤700 IU/ml • Körpergewicht von 30 – 150 kg Wesentliche Ausschlusskriterien • Asthma-Exazerbation mit Intubation in den letzten 12 Monaten vor Screening • Asthma Exazerbation, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (oder Dosiserhöhung) notwendig machte, in den letzten 30 Tagen vor Screening

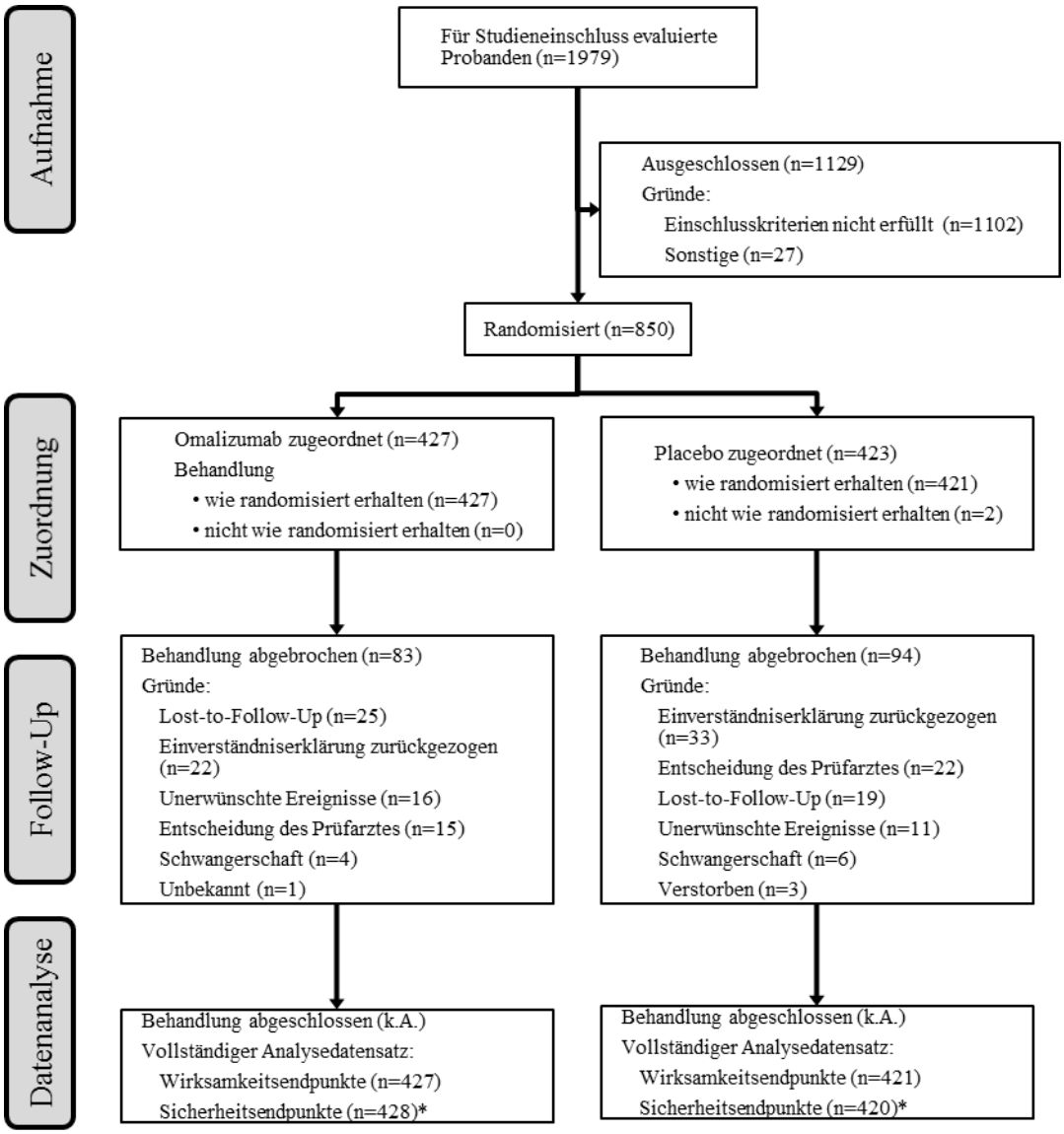
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Hanania 2011(EXTRA)
		• Nicht allergisch bedinge, erhöhte IgE-Serumkonzentration • Nichtasthmatische Lungenerkrankung • Behandlung mit Omalizumab in den letzten 12 Monaten vor Screening • Raucherstatus ≥10 Packungsjahre
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienzentren: 193 Studienzentren in den Vereinigten Staaten und 4 Studienzentren in Kanada Sponsoren: Genentech und Novartis Pharmaceuticals.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: Subkutane Injektion mit Omalizumab alle 2 bis 4 Wochen über einen Zeitraum von 48 Wochen Gruppe 2: Subkutane Injektion mit Placebo (Salzlösung) alle 2 bis 4 Wochen über einen Zeitraum von 48 Wochen Zusätzlich behielten alle Studienteilnehmer die Behandlung mit hoch dosierten ICS und LABAs über den gesamten Studienzeitraum bei.
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	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Rate der klinisch signifikanter Asthma Exazerbationen über den 48-wöchigen Studienzeitraum <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung zwischen Baseline und Woche 48 der folgenden Endpunkte: ○ TASS (Total Asthma Symptom Severity Score) ○ Notfallmedikation (Anzahl der Inhalationen pro Studientag) ○ AQLQ(S) (Asthma Quality of Life Questionnaire) Unerwünschte Ereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von 850 Patienten im Verhältnis von 1:1 in den Gruppe 1 (Omalizumab) und Gruppe 2 (Placebo) vor, um mit einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Hanania 2011(EXTRA)
		Power von 90% eine 27%-prozentige Reduktion der durchschnittlichen Exazerbationsrate aufgrund einer Behandlung mit Omalizumab zu bestimmen. Folgende Annahmen lagen dieser Berechnung zugrunde: • Durchschnittliche Exazerbationsrate über 48 Wochen in Gruppe 2 (Placebo: 0.8) • Studienabbruchsrate von 20% in der Gesamtpopulation • Überdispersion von 20% Die Fallzahlplanung wurde auf Grundlage einer Poissonregression, einem zwei-seitigen Wald-Test (p=0,05) und der Signorini-Methode bestimmt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse der Daten zur Sicherheit von Omalizumab wurde von einem externen Komitee durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral unter Verwendung eines „Hierachical dynamic randomization scheme“. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Um Ausgeglichenheit zwischen den Gruppen zu erreichen erfolgte eine Stratifizierung nach Omalizumabdosis, Asthmakontrollmedikation zu Baseline, und Studienzentrum. Für die Asthmakontrollmedikation zu Studienbeginn wurden drei Gruppen spezifiziert: 1) Ausschließlich ICS und LABAs; 2) ICS, LABAs und ≥ 1 weiteres Medikament zur Asthmakontrolle, jedoch keine oralen Kortikosteroide; 3) ICS, LABAs und ≥ 1 weiteres Medikament zur Asthmakontrolle einschließlich oraler Kortikosteroide
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Vergabe der Behandlungsfolge. Weder das medizinische Personal vor Ort, noch die Patienten, Prüfärzte oder Studiensponsoren erhielten Kenntnis der Behandlungsfolge.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten zu einer der zwei Behandlungsgruppen erfolgte auf Grundlage einer zentralen Randomisierung mittels IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a.) und b.) treffen zu.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Hanania 2011(EXTRA)
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: • Poissonregression mit den Kovariablen Dosierung alle 2 bzw.4 Wochen; Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening, die eine Behandlung mit systemischenKortikosteroiden erfordern, begleitende Baseline-Asthmamedikation • Cox-Regression und Kaplan-Meier-Kurven zur Analyse der Zeit bis zur ersten Asthma Exazerbation. Sekundäre Endpunkte: • Mixed Modell unter Berücksichtigung von Kovariablen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Omalizumab: n=427 Placebo: n=423 b) Omalizumab: n=427 Placebo: n=421 c) Omalizumab: n=427 Placebo: n=421
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gründe für Behandlungsabbruch (n) 3) Omalizumab (83) Lost-to-Follow-Up (25) Einverständniserklärung zurückgezogen (22) Unerwünschte Ereignisse (16) Entscheidung des Prüfarztes (15) Schwangerschaft (4) Unbekannt (1) 4) Placebo (94)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation Hanania 2011(EXTRA)
		Einverständniserklärung zurückgezogen (33) Entscheidung des Prüfarztes (22) Lost-to-Follow-Up (19) Unerwünschte Ereignisse (11) Schwangerschaft (6) Verstorben (3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Ende
a: nach CONSORT 2010.		

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



Anhang 4-E3: Methodik der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-E4: Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-346 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115661

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115661
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** Beschreibung des Sicherheitsprofils von Mepolizumab bei Patienten unter Langzeitbehandlung **Sekundäres Ziel:** Evaluation der Langzeit-Effekte von Mepolizumab auf eine Reihe von klinischen Asthmakontrollmarkern
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, unverblindete einarmige Langzeit-Sicherheitsstudie mit Mepolizumab bei Asthmapatienten, die zuvor an der Studie MEA115588 oder der Studie MEA115575 teilgenommen hatten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 vom 15. Januar 2013** Begründung: Entfernung des Ausschlusskriteriums, das Patienten mit einem positiven neutralisierenden Antikörperstatus (positive neutralizing antibody (NAb) status), der auf Basis einer während der Studie MEA115588 oder MEA115575 erhobenen Probe festgestellt wurde, für die Studie disqualifizierte. **Amendment 2 vom 21. Juni 2013** Begründung: Erlaubnis der Nutzung der 100 mg Phiole sobald diese im Studienzentrum verfügbar war, anstatt des ursprünglich festgelegten Wechsels zum Zeitpunkt von Visite 8. **Amendment 3 vom 28. Juni 2013** Begründung: Entfernung der zu Visite 14 verabreichten Dosis. **Amendment 4 vom 19. Februar 2014** Begründung: Erlaubnis für Patienten in MEA115661 mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die Einnahme der Medikation nach dem Ende des Behandlungszeitraums fortzusetzen. Darüber hinaus wurden jeweils typografische und formelle Fehler korrigiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Wesentliche Einschlusskriterien:** 1. Schriftliche Einwilligungserklärung 2. Studienabschluss in MEA115588 oder MEA115575 3. Behandlung mit einer Kontrollmedikation (d.h. ICS oder eine andere Asthmakontrollmedikation) und Fortsetzung der Kontrollmedikation während der Studie. 4. Geschlecht: männlich oder weiblich (Frauen in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115661
		gebärfähigem Alter nur, wenn sie zustimmen, während der Studie und bis 4 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eine akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden). **Wesentliche Ausschlusskriterien** 1. Mit der Studienmedikation in Verbindung stehende Hypersensitivitätsreaktionen während MEA115588 oder MEA11557, die zu einem Ausscheiden aus der entsprechenden Studie führten (kein Ausschluss von Patienten, die lokale Reaktionen am Verabreichungsort aufwiesen). 2. Klinisch signifikante Verschlechterung des Gesundheitszustands während MEA115588 oder MEA115575, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten ungeeignet für die Teilnahme an dieser Langzeitstudie machte. 3. Bestehende maligne Tumorerkrankung oder während MEA115588 oder MEA115575 entwickelte Tumorerkrankung (kein Ausschluss von Patienten mit einem lokalisierten Hautkarzinom, das zur Heilung resektiert wurde) [Anmerkung für Südkorea: Ausschluss koreanischer Patienten mit Diagnose einer bösartigen Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre]. 4. Zurückliegendes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in MEA115588 oder MEA115575, das durch den Prüfarzt als möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend erachtet wurde. 5. Geplante oder bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit während der Studienlaufzeit. 6. Klinisch signifikant unnormales EKG zu Baseline oder EKG, das für Patienten mit Schenkelblock (EKG) QTc(F) ≥450 ms oder QTc(F) ≥480 ms anzeigte. 7. Raucher
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Sponsor der Studie** GlaxoSmithKline **Unterzeichner des Sponsors** Hector Ortega, MD, ScD, Director, Clinical Development Respiratory Therapy Area Unit GlaxoSmithKline **Leitender Prüfarzt** Für Deutschland: Dr. Oliver Kornmann (Frankfurt) **Statistischer Analyseplan** Robert Price, Statistician, Clinical Statistics, Quantitative Sciences, GSK **Studienmanagement und Monitoring** GlaxoSmithKline **Zentrale Auswertung der Routinetests in den Bereichen Hämatologie, klinische Chemie und Schwangerschaftstests** Quest Diagnostics Clinical Trials (Heston, Middlesex, UK und Valencia, Kalifornien, USA) und Tan Tock Seng Hospital (Singapur, Malaysia), jeweils für Zentren in den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115661
		USA und Kanada, Europa und Asien-Pazifik **Zentrale Labore unter Vertrag für den Fall, dass Leberfunktionstest (LFT) die Stoppkriterien erreichten:** Quest Diagnostics Nichols Institute (San Juan Capistrano, Kalifornien, USA) und Focus Diagnostics (Cypress, Kalifornien, USA) **Zentrale Auswertung der Immunogenitäts- und pharmakokinetischen (PK) Proben:** Alliance Pharma (Malvern, Pennsylvania, USA) **Interpretation des EKGs** Biomedical Systems Corporation (St. Louis, MO, USA **Koordinierender Autor für den Imterimsbericht:** Davis Medical Writing, Inc. (Apex, NC, USA) **Klinisches Endpunktkommittee (Clinical Endpoint Committee, CEC):** Duke Clinical Research Institute (Durham, NC, USA) **Studienzentren:** 139 Studienzentren in 19 Ländern: Vereinigte Staaten (20), Japan (18), Deutschland (12), Kanada (11), Frankreich (11), Korea (10), Italien (8), Argentinien (7), Vereinigtes Königreich (7), Tschechische Republik (5), Spanien (5), Australien (4), Belgien (4), Russland (4), Ukraine (4), Chile (3), Mexiko (2), Niederlande (2), und Polen (2).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienmedikation war: Mepolizumab 100 mg s.c. Studienmedikation wurde alle 4 Wochen über einen Zeitraum von 52 Wochen verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt** ○ Unerwünschte Ereignisse einschließlich systemischer Reaktionen (allergischer/IgE-vermittelter und nicht-allergischer) und Reaktionen an der Einstichstelle **Sekundäre Endpunkte** ○ Häufigkeit positiver anti-Mepolizumab bindender Antikörper und neutralisierender Antikörper ○ Asthma Exazerbationen (Jahresrate) ○ ACQ-5 (Absolutwert und Veränderung zu Baseline) ○ FEV_1 (Absolutwert und Veränderung zu Baseline) ○ Anzahl der Abbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit ○ Anzahl der Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ○ Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen einschließlich Asthma Exazerbationen ○ Häufigkeit von systemischen Reaktionen (allergischer/IgE-vermittelter und nicht-allergischer) und Reaktionen an der Einstichstelle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115661
		○ 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) Parameter ○ Vitalzeichen ○ Klinische Laborparameter **Weitere Wirksamkeitsendpunkte** ○ Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) ○ Eosinophilenspiegel im Blut **Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit:** ○ Anzahl unerwünschter Ereignisse ○ Kardiovaskuläre Ereignisse ○ Tödliche unerwünschte Ereignisse ○ Schwangerschaft ○ Hepatische Ereignisse **Weitere Endpunkte** ○ Nutzung von Gesundheitsversorgungsstrukturen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgte keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine Fallzahlplanung für diese Studie durchgeführt. Die Fallzahl wurde durch die Anzahl verfügbarer Patienten bestimmt, die in die Studien MEA115588 und MEA115575 randomisiert worden waren und basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Studie für die Teilnahme geeignet waren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Das Protokoll gab an, dass Zwischenanalysen bei Bedarf durchgeführt werden konnten, um unverblindete Sicherheitsdaten zu liefern, die das Nutzen-Risiko-Profil von Mepolizumab bei schwerem Asthma beschreiben sollten. Eine Interimsanalyse wurde durchgeführt, um die anfängliche regulatorische Einordnung von Mepolizumab zu unterstützen. Für diese Zwischenanalyse war das Cut-off Datum der 28. Februar 2014. Die Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt im Mittel 159 Behandlungstage hinter sich. Eine zweite Zwischenanalyse wurde durchgeführt, um als Teil der 120-Tage-Sicherheits-Updates aktualisierte Informationen zur Sicherheit von Mepolizumab an die US-Behörden liefern zu können. Für diese Zwischenanalyse war das Cut-off Datum der 27. Oktober 2014.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	MEA115661 ist eine multizentrische, unverblindete einarmige Langzeit-Sicherheitsstudie. Die Patienten wurden somit nicht randomisiert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115661
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend. Die Medikationsverabreichung erfolgte unverblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da einarmige Studie. Aufgenommen wurden zur Teilnehme bereite Studienteilnehmer der doppelblinden Studien MEA115588 und MEA115575, die diese Studien abgeschlossen hatten und während dieser Studien mit einer Kontrollermedikation behandelt wurden (d.h. ICS oder eine andere asthmakontrollierende Medikation).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Medikationsverabreichung erfolgte unverblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse einschließlich systemischer Reaktionen (allergischer/IgE-vermittelter und nicht-allergischer) und Reaktionen an der Einstichstelle Sekundärer Endpunkt: Anzahl der Abbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit Sekundärer Endpunkt: Anzahl der Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse Sekundärer Endpunkt: Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen einschließlich Asthma Exazerbationen Sekundärer Endpunkt:Häufigkeit von systemischen Reaktionen (allergischer/IgE-vermittelter und nicht-allergischer) und Reaktionen an der Einstichstelle Die Darstellung des primären Endpunktes und der sekundären Endpunkte zur Sicherheit erfolgte in deskriptiven Zusammenfassungen. In der primären Analyse wurden alle unerwünschten Ereignisse, die zwischen V1 und der Follow-up Visite (12 Wochen nach der letzten Medikationsverabreichung) auftraten, berücksichtigt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115661
		Sekundärer Endpunkt: Häufigkeit positiver anti-Mepolizumab bindender Antikörper und neutralisierender Antikörper (Deskriptive Darstellung) Sekundärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) – klinisch signifikante Exazerbation In der primären Analyse wurden alle klinisch signifikanten Exazerbationen, die zwischen Baseline (Visite 1) und Woche 52 (Visite 14) auftraten, berücksichtigt. Falls zwei Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Sekundärer Endpunkt: ACQ-5: Absolutwert und Veränderung zu Baseline (Deskriptive Darstellung) Sekundärer Endpunkt: FEV_1 (Pre-Bronchodilatator): Absolutwert und Veränderung zu Baseline (Deskriptive Darstellung für Baseline, W16, W28 und W52) Sekundärer Endpunkt: 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) Parameter (Absolutwert und Veränderung zu Baseline) Deskriptive Darstellung für QTc(F), QTc(B), und Herzfrequenz zu Baseline, W28, W52 und Follow-Up. Sekundärer Endpunkt: Vitalzeichen: Absolutwert und Veränderung zu Baseline (Deskriptive Darstellung für systolischen und diastolischen Blutdruck, und Pulsrate vor Verabreichung.) Sekundärer Endpunkt: Klinische Laborparameter (Durschnittswerte und Veränderungen von Baseline) Deskriptive Darstellung für klinische Chemie-Parameter und für Hämatologie-Parameter. Die primäre Auswertung der Endpunkte erfolgte für die für die As-Treated Population. Diese wurde definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für folgende Endpunkte erfolgte eine deskriptive Darstellung gesondert nach Packungsgröße und vergleichend vor und nach Produktwechsel*: • unerwünschte Ereignisse (Drug Product 1; Drug Product 2) • Häufigkeit positiver anti-Mepolizumab bindender Antikörper und neutralisierender Antikörper (Drug Product

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115661
		1; Drug Product 2) • Eosinophilenspiegel im Blut (Drug Product 1; Drug Product 2) **Während der Studie erfolgte eine schrittweise Umstellung der gelieferten Packungsgröße von Mepolizumab von einer 250mg-Phiole (Drug Product 1) auf eine100 mg-Phiole (Drug Product 2). Aus beiden Packungsgrößen wurde zu jeder Zeit die gleiche verabreichte Dosis Mepolizumab100 mg rekonstituiert).* Für alle Endpunkte erfolgte zusätzlich eine Darstellung gesondert nach in MEA115575 oder MEA115588 verabreichter Medikation (Mepolizumab; Placebo): Für den Endpunkt Eosinophilenspiegel im Blut erfolgte eine deskriptive Darstellung nach in MEA115575 oder MEA115588 verabreichter Medikation und Packungsgröße in MEA115661 in den folgenden Subgruppen: • Mepolizumab, Drug Product 1 • Placebo, Drug Product 1 • Mepolizumab, Drug Product 2 • Placebo, Drug Product 2 A priori nicht geplante, aber post hoc zusätzlich durchgeführte Auswertungen: • Dauer der Exazerbationsreduktion, die unter Mepolizumab in der Studie MEA115588 beobachtet wurde • Dauer der Reduktion in der Nutzung oraler Steroide, die in der Studie MEA115575 beobachtet wurde.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) nicht zutreffend. b) n=651, davon 126 aus MEA115575 und 525 aus MEA115588 c) n=651
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	MEA115661 ist eine multizentrische, unverblindete einarmige Studie **Mepolizumab 100 mg s.c.** Eingeschlossene Patienten: n=651 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=66

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA115661
		Ursachen für die Beendigung der Studie waren: Unerwünschte Ereignisse: n=11 Fehlende Wirksamkeit: n=19 Protokollverletzung: n=8 Protokolldefinierte Abbruchkriterien: n=2 Lost to follow-up: n=3 Entscheidung Arzt: n=9 Entscheidung Patient: n=14
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 27. Mai 2013 (first subject first visit). Abschluss der Studie: 13. März 2015 (last subject last visit). Studienaufnahme: lückenloser Übergang von MEA115588 oder MEA115575 (letzte Visite war gleichzeitig die Baseline Visite (Visite 1) von MEA115661. Behandlungsdauer: Erste Dosisverabreichung zu Baseline (Woche 0), dann weitere Behandlung für 48 Wochen, Visiten im 4-Wochen-Rhythmus. Abschlussvisite in Woche 52 und Follow-Up Visite in Woche 60
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

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

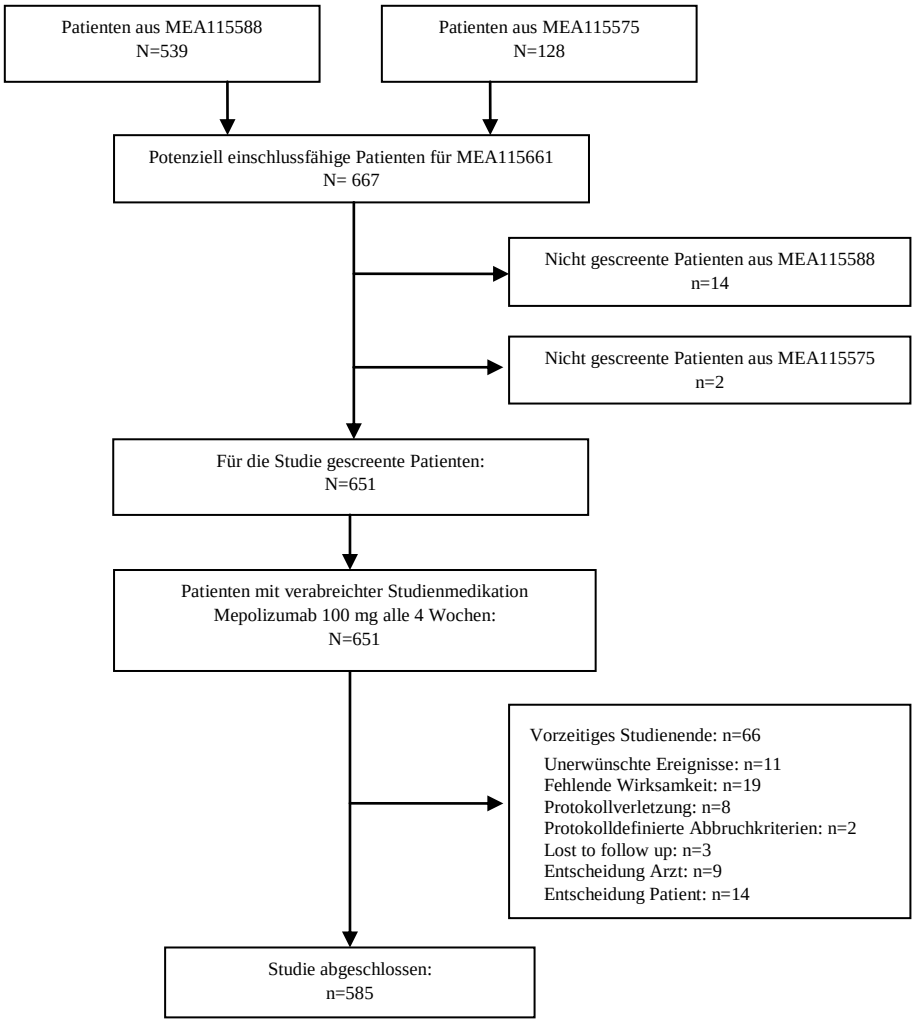


Tabelle 4-347 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA112997 (DREAM)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakodynamik (PD) von drei Dosierungen (75 mg, 250 mg und 750 mg) Mepolizumab verabreicht i.v. alle vier Wochen über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerem, nicht kontrolliertem, refraktärem Asthma. Zielsetzung der Studie war es, die optimale Dosierung für weitere Studien auszuwählen. **Primäre Fragestellung** Beurteilung der Dosis-Wirkungs-Beziehung auf Basis von Wirksamkeit und Sicherheit von drei Dosierungen (75 mg i.v., 250 mg i.v. und 750 mg i.v.) von Mepolizumab über einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen bei erwachsenen und heranwachsenden Patienten mit schwerem, nicht kontrolliertem, refraktärem Asthma. **Sekundäre Fragestellung** Beurteilung des PD-Effektes von Mepolizumab auf den Eosinophilenspiegel in Blut, Serum IL-5 und in induziertem Sputum.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Dosierungsstudie mit parallelen Gruppen mit dem Ziel, den Effekt von Mepolizumab auf die Exazerbationsraten bei Patienten mit schwerem, nicht kontrolliertem, refraktärem Asthma zu bestimmen. 1:1:1:1 Randomisierung in parallele Behandlungsarme mit: o Mepolizumab 75 mg i.v. alle 4 Wochen (n=153) o Mepolizumab 250 mg i.v. alle 4 Wochen (n=152) o Mepolizumab 750 mg i.v. alle 4 Wochen (n=156) o Placebo 100 ml (normale Kochsalzlösung: 0,9%, 154 mmol/l Natriumchlorid), i.v. alle 4 Wochen (n=158)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 vom 28. August 2009:** o Einschlusskriterium 11: Sicherstellung, dass Frauen, deren Gebärfähigkeit unsicher war, einen Schwangerschaftstest beim Screening und Ratschläge zur Verhütung während der Studie erhielten o Veränderung erlaubter Dosierungen für unterschiedliche ICS zum Eingang o Klarstellung, dass Sputumproben zum Zentralabor gesendet werden müssen o Entfernung von auf französische Patienten bezogenen Ausschlusskriterien **Amendment 2 (nur Südkorea) vom 29. Januar 2010** o Ausschlusskriterium 3: Ausweitung des Zeitrahmens für den Ausschluss koreanischer Patienten mit einer Diagnose oder Behandlung von bösartigen Tumoren von in den letzten 12 Monaten auf in den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
		letzten 5 Jahren ○ Ergänzung des Ausschlusskriteriums zu QTc-Werten, um den für den Schenkelblock (EKG) spezifischen QTc-Schwellenwert von >530 ms auf >500 ms für koreanische Patienten zu erhöhen. **Amendment 3 vom 27. April 2010** ○ Einschlusskriterium 1: Erlaubnis der Studienteilnahme für Patienten über 65 Jahren ○ Einschlusskriterium 3: Anpassung ICS-Dosierungen in Kombinationstherapieprodukten (ICS plus LABA), um Patienten mit der maximal zugelassenen Dosis im jeweiligen Land einzuschließen ○ Einschlusskriterium 9: Nutzung des auf die QT-Korrekturformel bezogenen 12-Kanal EKGs und Nutzung von durch Fridericia's Methode (QTc(F)) korrigierten QT-Intervallen zur Bestimmung von Veränderungen im Intervall. Zusätzlich Erlaubnis zur doppelten Wiederholung von EKGs bei Abwesenheit von kardiovaskulären Erkrankungen und mit Zustimmung des Medical Monitor. ○ Einschlusskriterium 7: Änderung des Zeitrahmens für die Verabreichung von Xolair® oder jeglicher anderen biologischen Behandlung von 6 Monaten auf 130 Tage (fünf Halbwertszeiten) vor Visite 1 ○ Einschlusskriterium 13: Verlängerung des Zeitrahmen für Patienten mit einer Vorgeschichte (oder vermuteten Vorgeschichte) des Alkoholmissbrauchs oder Drogenmissbrauchs auf 2 Jahre vor Visite 1 ○ Klarstellung, dass ein erneutes Screening von Patienten nur mit Zustimmung des Medical Monitor erlaubt ist. **Amendment 4 vom 11. Mai 2010** ○ Korrektur des in Abschnitt 4 gelisteten Alters der Patientenpopulation ○ Klarstellung der Fußnote zu Einschlusskriterium 3 im Hinblick auf die maximale zugelassene Dosierung von ICS/LABA Kombinationstherapie ○ Korrektur der Einträge zu Omalizumab und anderen Biologicals in der Tabelle zu verbotenen Medikationen, um Konsistenz mit Ausschlusskriterium 7 zu erzielen. ○ Korrektur von Abschnitt 6.3.9.2 zum Zeitrahmen für Wiederholungen von Screening EKGs um Konsistenz mit Einschlusskriterium 9 zu erzielen. Darüber hinaus wurden typografische und formelle Fehler korrigiert.
4	Probanden / Patienten	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Wesentliche Einschlusskriterien** 1. Männlich oder weiblich, Alter ≥12 Jahre und Gewicht ≥45 kg. 2. Seit ≥12 Monaten vor Visite 1 vorhandene klinische Merkmale eines schweren refraktären Asthmas 3. Regelmäßige Behandlung (gut dokumentiert) mit hoch dosiertem ICS (d.h., ≥880 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich), mit oder ohne Erhaltungs-OCS, in den 12 Monaten vor Visite 1 4. Bedarf nach Kontrollmedikation (gut dokumentierter)in den 12 Monaten vor Visite 1. 5. Zu Visite 1 oder Visite 2 festgestellte anhaltende Atemwegsobstruktion (<80% des Sollwertes (FEV_1) Pre-Bronchodilatator) oder Schwankungen des täglich gemessenen Peak Flows um >20% an 3 oder mehr Tagen während der Run-in Periode. 6. Hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von eosinophilem Asthma zur Visite 1 oder in den vergangenen 12 Monaten 7. ≥2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite V1, die trotz hoch dosiertem ICS und zusätzlicher Kontrollmedikation mit oralen oder systemischen Kortikosteroiden behandelt werden mussten. Bei Patienten die dauerhaft mit OCS behandelt werden, sollte die Dosis um mindestens das doppelte erhöht worden sein. 8. Evidenz für Asthma dokumentiert durch entweder: • Reversibilität der Atemwege (FEV_1 ≥12% und 200 ml) an Visite V1 oder V2 oder in den letzten 12 Monaten oder • Bronchialer Hyperreaktivität (Methacholin: PC_{20} <8 mg/ml, Histamin: PD_{20} <7,8 µmol) in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 oder• Schwankungen des FEV_1 um ≥20% zwischen zwei Krankenhausebesuche oder • Schwankungen des täglich gemessenen Peak Flows um >20% an mindestens 3 Tagen während der Run-in Phase 9. EKG-Auswertung: QTc(F) <450 ms oder QTc(F) <480 ms mit Schenkelblock.) 10. Leberfunktionstests (LFT): • Alanin-Aminotransferase (ALT) <2x ULN (die obere Grenze des Normalbereichs) • Aspartat-Aminotransferase (AST) <2x ULN • alkalische Phosphatase ≤1,5x ULN • Bilirubin ≤1,5x ULN (isoliertes Bilirubin >1,5x ULN war akzeptabel wenn das Bilirubin fraktioniert war und das direkte Bilirubin <35%) 11. nicht gebärfähige Frauen oder Frauen in gebärfähigem Alter, wenn sie zustimmen, während der Studie und bis 4 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, eine akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden 12. Schriftliche Einwilligungserklärung **Wesentliche Ausschlusskriterien:** 1. Raucher und ehemalige Raucher mit ≥10 Packungsjahren 2. Klinisch bedeutende Lungenerkrankung neben Asthma 3. Diagnose eines malignen Tumors oder Verdacht auf einen malignen Tumor

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
		4. Lebererkrankung 5. Churg-Strauss Syndrom. 6. Einnahme von Methotrexat, Troleandomycin, oralem Gold, Ciclosporine, Azathioprin oder jeglicher experimentellen anti-inflammatorischen Therapie in den drei Monaten vor Screening 7. Einnahme von Omalizumab [Xolair®] oder jegliches andere Biopharmazeutika zur Behandlung inflammatorischer Erkrankungen in den letzten 130 Tagen vor Visite V1 8. Regelmäßige Nutzung oraler oder systemischer Kortikosteroide für andere Erkrankungen als Asthma in den letzten 12 Monaten oder jegliches intra-artikuläres, kurzwirksames intramuskuläres Kortikosteroid im letzten Monat oder intramuskuläre langwirksame Depotkortikosteroide in den letzten drei Monaten. 9. Allergien / Intoleranz gegenüber den Bestandteilen der Mepolizumabzusammensetzung 10. Behandlung mit einer anderen Studienmedikation (auch neue Zusammensetzungen von bereits vermarkteten Produkten) innerhalb von höchstens 30 Tagen oder5 terminalen Halbwertszeiten des Wirkstoffes vor der ersten Dosis der Studienmedikation 11. Schwangerschaft/Stillen. 12. Klinisch signifikante kardiovaskuläre, endokrine, autoimmunologische, metabolische, neurologische, renale, gastrointestinale, hepatische, hämatologische oder andere Körpersystem Anomalitäten, die nicht stabil eingestellt waren 13. Bestätigter oder vermuteter Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten zwei Jahren vor Visite 1 14. Parasitenbefall im Zeitraum von 6 Monaten vor Visite 1 15. Bekannte Immunschwäche (z.B. HIV), die nicht durch die Einnahme von Kortikosteroiden als Asthmatherapy erklärt werden kann. 16. Mangelnde Fähigkeit, Studienanweisungen zu folgen 17. Frühere Teilnahme an Studien mit Mepolizumab und Erhalt der Studienmedikation im Zeitraum von 90 Tagen vor Screening.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Sponsor der Studie** GlaxoSmithKline **Unterzeichner des Sponsors (Studienbericht)** Hector Ortega, MD, ScD Director, Medicine Development Centre Respiratory & Immuno-Inflammation GlaxoSmithKline **Unterzeichner des Sponsors (statistischer Analyseplan)** David N Gordon, B Med Biol (Hons) MB ChB DA FFPM Global Clinical Vice President Biopharm Development GlaxoSmithKline **Leitender Prüfarzt** Für Deutschland: Frau Dr. Ludwig-Sengpiel (Lübeck) **Statistischer Analyseplan** Mallett, Stephen. Senior Statistician, Clinical Statistics; Yang, Shuying. Clinical Pharmacology Modelling and Simulation, Quantitative Science. **Studienmanagement und Monitoring** GlaxoSmithKline. **Zentrale Auswertung der Laboruntersuchungen**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
		Quest Diagnostics Clinical Trials, Heston, Middlesex, UK. **EKG Technologie** eResearch Technology Inc (ERT), Philadelphia, USA; Hoechberg, Deutschland, Peterborough, UK. **eDiary und PEF Messgerät** PHT Corporation. **Bestimmung der Zellzahl aus Septumschnitten** Cmed/Glenfield Hospital. **Mepolizumab-Probe und Immunogenitätsprobe** Alliance. **Lieferung und Instandhaltung von NIOX MINO Stickoxidmonitoren** Aerocrine AB. **Studienzentren** 81 Zentren in 13 Ländern: Russland (8), Ukraine (7), Frankreich (5), Deutschland (9), Polen (5), Rumänien (5), Vereinigtes Königreich (5), Argentinien (4), Chile (4), Vereinigte Staaten von Amerika (17), Australien (5), Kanada (5), Korea (2)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in der Studie eingesetzte Medikation war: o Mepolizumab 75 mg i.v. o Mepolizumab 250 mg i.v. o Mepolizumab 750 mg i.v. o Placebo i.v. Randomisierte Studienmedikation wurde über einen Zeitraum von 48 Wochen alle 4 Wochen verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** o Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen **Sekundäre Endpunkte:** o Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen o Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern o Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern o Häufigkeit von durch den Prüfarzt festgestellten Exazerbationen (Jahresrate) o Zeit bis zur ersten durch den Prüfarzt festgestellten Exazerbation o Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) an Woche 52 im Vergleich zu Baseline Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Post-Bronchodilatator) an Woche 52 im Vergleich zu Baseline o Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5s im Vergleich zu Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
		Weitere Endpunkte: o Anteil von Patienten mit einer Reduktion von Exazerbationen um ≥40% im Vergleich zu Baseline o Durchschnittliche Veränderung des täglichen Salbutamol/Albuterol Gebrauch im Vergleich zu Baseline o Durchschnittliche Veränderung des Asthma Symptom Scores im Vergleich zu Baseline o Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen - Durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline) o Durchschnittliche Veränderung der morgendlichen PEF-Werte im Vergleich zu Baseline o Durchschnittlicher Bewertungsscore des Arztes bzgl. der Therapieresponsivität o Durchschnittlicher Bewertungsscore des Patienten bzgl. der Therapieresponsivität o Durchschnittliche Anzahl von Tagen mit OCS-Einnahme o Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund von Asthma Exazerbationen o Zeit bis zum vorzeitigen Studienabbruch **Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit:** o Unerwünschte Ereignisse o Hämatologische und klinische chemische Parameter o Vitalzeichen (Pulsrate und systolischer und diastolischer Blutdruck) o 12-Kanal EKG Parameter **Weitere Endpunkte** o Durchschnittliche Veränderung im Asthma Quality of Life Questionnaire Standard (AQLQ(S)) Score im Vergleich zu Baseline o Durchschnittliche Veränderung im EQ-5D Health Outcomes Questionnaire (EQ-5D) Score von Baseline o UngeplanteArztbesuche aufgrund von Asthma o Durchschnittliche Anzahl Fehltage in der Arbeitsstelle / Schule **Endpunkte zur Pharmakokinetik** Pharmakokinetische Parameter von Mepolizumab **Endpunkte zur Pharmakodynamik** o Eosinophilenspiegel im Blut o Sputumeopsinophile o Fraktionale Konzentration von Stickoxid o Serum IL-5
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgte keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung der Fallzahl ergab, dass insgesamt 128 Patienten pro Arm die Studie beenden mussten, um mit einer Power von 90% eine Abnahme in den Exazerbationsraten von 1,5 pro Jahr für Placebo i.v. auf 0,9 pro Jahr für Mepolizumab 750 mg i.v. (eine Abnahme um 40%) mit einem zweiseitigen 5% Signifikanzniveau zu entdecken. Basierend auf einer angenommenen Abbruchrate von 15% wurde die geplante Zahl zu randomisierender Patienten auf 151 Patienten pro Studienarm erhöht. Die Berechnung beruhte auf der Annahme, dass die Anzahl von Exazerbationen pro Jahr einer negativen Binomialverteilung mit einem Dispersionsparameter von k=0,7 folgen würde. Für den Fall, dass die Abbruchrate höher sein würde, konnte die geplante Anzahl zu randomisierender Patienten bis zu einem Maximum von 175 Teilnehmern pro Studienarm erhöht werden. Weitere Details zur Fallzahlplanung einschließlich Sensitivitätsanalysen für die Fallzahlplanung finden sich im Studienprotokoll.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die vier Behandlungsarme
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Patienten wurden zentral mit dem IVRS (Interactive Voice Response System) randomisiert. Dieses telefonbasierte System wurde vom Prüfarzt oder sonstigen Befugten genutzt, um den Patienten zu registrieren und zu randomisieren und Information zur Medikationszuteilung zu erhalten. Der unverblindete Pharmazeut erhielt die Randomisierungsnummer und die Information über die Zuteilung zum Behandlungsarm. Die Behandlungsnummer bezog sich auf eine kodierte Liste, über die die unverblindeten Angestellten des Zentrums verfügten. Die Verblindung von Prüfärzten und Studienteilnehmern war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Die Randomisierung wurde zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wurde elektronisch erstellt, die Randomisierung in die Studie erfolgte elektronisch mittels eines IVRS. Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Mepolizumab und Placebo waren in ihrem Aussehen identisch und wurden von einem designierten verblindeten Angestellten des jeweiligen Behandlungszentrums verabreicht. Das Prüfpräparat wurde unverblindet und unabhängig von der Studienbeurteilung von einem Pharmazeuten vorbereitet. Die Verblindung der an der Evaluation der Studie Beteiligten, d.h. Arzt / Studienschwester und Patient wurde jederzeit aufrecht erhalten. Der Prüfarzt oder behandelnde Arzt konnte die Behandlungszuteilung eines Patienten nur im Notfall entblinden, wenn das Wissen über die Studienmedikation essentiell für ein angemessenes klinisches Management oder das Patientenwohl war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Mepolizumab und Placebo waren nach Vorbereitung zur Verabreichung in ihrem Aussehen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen Sekundärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen Sekundärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern Sekundärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern Sekundärer Endpunkt: Häufigkeit von durch den Prüfarzt festgestellten Exazerbationen (Jahresrate) Sekundärer Endpunkt: Zeit bis zur ersten durch den Prüfarzt festgestellten Exazerbation Die vergleichende Auswertung der Exazerbations-Jahresraten erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Der Logarithmus der Zeit unter Behandlung wurde als Offset-Variable verwendet. Eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer Poisson-Regression wurde mit denselben Kovariablen durchgeführt. Die vergleichende Auswertung der Zeiten bis zur ersten Exazerbation erfolgte mittels eines Cox's Proportional Hazards Modells unter Berücksichtigung von Kovariablen. Sekundäre Endpunkte: Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) an Woche 52 im Vergleich zu Baseline. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines Mixed Effect Repeated Measures Modells unter Berücksichtigung von Kovariablen. Sekundäre Endpunkte: Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Post-Bronchodilatator) an Woche 52 im Vergleich zu Baseline.

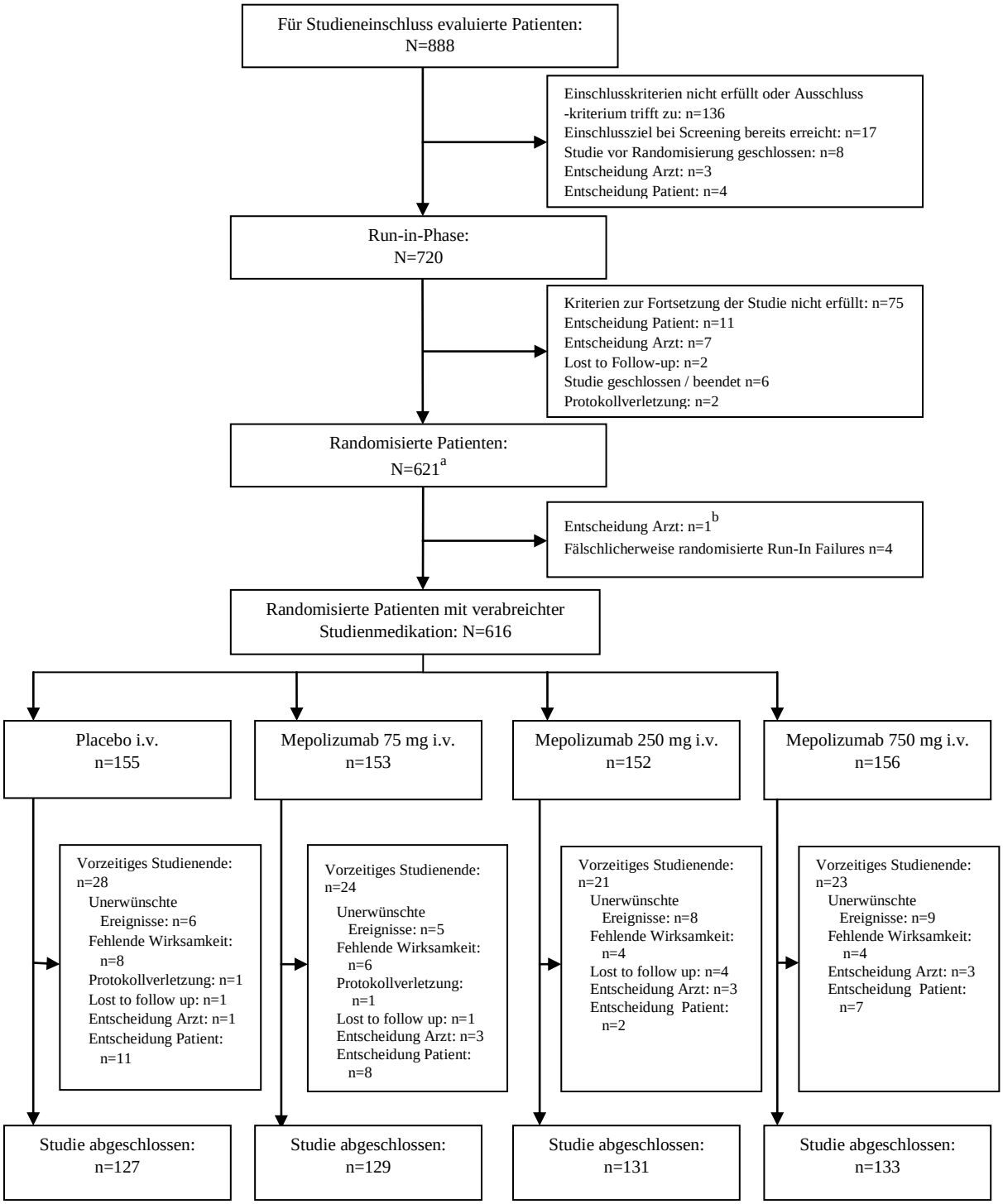
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
		Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines Mixed Effect Repeated Measures Modells unter Berücksichtigung von Kovariablen. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5s im Vergleich zu Baseline. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines Mixed Effect Repeated Measures Modells unter Berücksichtigung von Kovariablen. **Multiples Testen** Auf Grund mehrerer Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen wurde in der Studie MEA112997 (DREAM) ein einseitiger Test nach Hochberg durchgeführt. Um die Vielzahl der Vergleiche von primären und sekundären Endpunktpunkten berücksichtigen zu können, wurde zusätzlich ein hierarchisches Testverfahren herangezogen. Die hierarchische Ordnung der Endpunkte wurde wie folgt definiert: 6. Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen 7. Veränderung des FEV1 (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline 8. AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) 9. Asthma Exazerbation (Jahresrate) die Hospitalisierung und Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern 10. ACQ Score zur Visite in Woche 52
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen wurden folgende Subgruppenanalysen a priori im Analyseplan aufgeführt und für den Studienbericht der MEA112997 (DREAM) ausgewertet: • Asthmabedingter peripherer Eosinophilenspiegel im Blut ≥300/µl (Ja; Nein) • Eosinophilenspiegel im Sputum≥3% (nur Patienten der Sputum-Sub-Studie) (Ja; Nein) • ausgeatmete Stickoxide ≥50 ppb (gemessen bei Visite 1 oder 2 vor Randomisierung) (Ja; Nein) • schlagartige Verschlechterung der Asthmakontrolle (basierend auf der dokumentierten klinischen Vorgeschichte oder objektiven Maßen) nach einer Reduktion der regulären Erhaltungsdosis von inhalativen oder oralen Kortikosteroiden um ≤25% in den vergangenen 12 Monaten (Ja; Nein)• Alter (<35, ≥35) • Geschlecht (Männlich; Weiblich) • Rasse (Weiß, andere) • Prozentual vorhergesagter FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60%; >60-80%; >80%) • Anzahl der Exazerbationen im Jahr vor der Studie (≤2, 3, >3) • Region (Europa ohne Europäische Union, Europäische Union, Südamerika, Vereinigte Staaten von Amerika, Rest der Welt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
		• Verwendung von Erhaltungs-OCS Therapie zu Baseline (Ja; Nein) • Atemwegsreversibilität bei Screening (Ja; Nein) • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (in Quartilen: ≤0,15GI/l; >0.15 - ≤0.30GI/l; >0.30 - ≤0.50GI/l; >0.50GI/l) • Nasenpolypen bei Baseline (Ja; Nein) • Baseline IgE-Konzentration (≤30, >30-≤700, >700 U/ml) Für den Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen wurde folgende Subgruppenanalyse für den Studienbericht der MEA112997 (DREAM) ausgewertet: • Sputumeosinophilen im Jahr vor der Studie (Ja; Nein) Explorative multivariable Modellierungen wurden durchgeführt, um für die Gesamtzahl an Exazerbationen oder für differenzielle Effektivität von Mepolizumab prädiktive Baselinevariablen zu identifizieren. Zusätzliche Analyse des primären Endpunktes unter Ausschluss von Daten des Studienzentrums 067912.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Registrierte Patientenpopulation: N=888 Randomisierte Patientenpopulation in RAMOS: N=621 Randomisierte Patientenpopulation in Inform: N=619 (Die Patienten 296 und 1127 mit den Randomisierungsnummern 13042 und 11018 in RAMOS haben in Inform fehlende Randomisierungsnummern und diese Patienten sind Run-in Failures in beiden Systemen. Zwei weitere Patienten (1294 und 2601) mit Run-in Failures wurden in beiden Systemen fälschlicherweise randomisiert.). In Inform randomisierte Patienten ohne Verabreichung von Studienmedikation: n=3 (darunter die Patienten 1294 und 2601) Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N=616 **Mepolizumab 75 mg i.v. alle 4 Wochen** a) n=153 b) n=153 c) n=153 **Mepolizumab 250 mg i.v. alle 4 Wochen** a) n=152 b) n=152 c) n=152 **Mepolizumab 750 mg i.v. alle 4 Wochen** a) n=156

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
		b) n=156 c) n=156 **Placebo i.v. alle 4 Wochen** a) n=158 b) n=155 c) n=155
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Mepolizumab 75 mg i.v. alle 4 Wochen** Anzahl randomisierter Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=153 Anzahl Patienten in ITT Population: n=153 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet hatten: n=24 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: - Unterwünschte Ereignisse: n=5 - Fehlende Wirksamkeit: n=6 - Protokollverletzung: n=1 - Lost to Follow-up: n=1 - Entscheidung des Prüfarztes: n=3 - Entscheidung des Patienten: n=8 **Mepolizumab 250 mg i.v. alle 4 Wochen** Anzahl randomisierter Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=152 Anzahl Patienten in ITT Population: n=152 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet hatten: n=21 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: - Unterwünschte Ereignisse: n=8 - Fehlende Wirksamkeit: n=4 - Protokollverletzung: n=0 - Lost to Follow-up: n=4 - Entscheidung des Prüfarztes: n=3 - Entscheidung des Patienten: n=2 **Mepolizumab 750 mg i.v. alle 4 Wochen** Anzahl randomisierter Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=156 Anzahl Patienten in ITT Population: n=156 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet hatten: n=23 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: - Unterwünschte Ereignisse: n=9 - Fehlende Wirksamkeit: n=4 - Protokollverletzung: n=0 - Lost to Follow-up: n=0 - Entscheidung des Prüfarztes: n=3 - Entscheidung des Patienten: n=7

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation MEA112997 (DREAM)
		Placebo i.v. alle 4 Wochen Anzahl randomisierter Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=155 Anzahl Patienten in ITT Population: n=155 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet hatten: n=28 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: - Unterwünschte Ereignisse: n=6 - Fehlende Wirksamkeit: n=8 - Protokollverletzung: n=1 - Lost to Follow-up: n=1 - Entscheidung des Prüfarztes: n=1 - Entscheidung des Patienten: n=11
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: 52 Wochen ± 5 Tage Initiierung der Studie: 09.11.2009 Abschluss der Studie: 05.12.2011 Run-in: 2 Wochen Behandlungsdauer: 52 Wochen (letzte Medikationsverabreichung in Woche 48) Nachbeobachtung: 4-wöchiges Follow-up nach Studienende bis Woche 56 (zur Evaluation potentieller verspäteter und / oder kumulativer Folgeeffekte der Behandlung mit Mepolizumab) Post-Nachbeobachtungsphase von Woche 56 bis Woche 72 (Immunogenitätstest in Woche 72)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

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



[a] Unter den 621 randomisierten Patienten befinden sich vier Run-in Failures (Patienten 296, 1127, 1294 und 2601), die im Verlauf der Run-in Phase bereits aus der Studie ausgeschlossen worden waren und danach dennoch fälschlicherweise randomisiert wurden.
[b] Patient 1041

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.

Anhang 4-F1: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – RCT

Tabelle 4-348 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115588 (MENSA)

Studie: MEA115588 (MENSA)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	MEA115588 (MENSA)

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:

Die Studie MEA115588 (MENSA) ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, double-dummy, placebo-kontrollierte parallele Phase III Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA115588 (MENSA) ist eine doppel-blinde, double-dummy Studie. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.
Die Patienten der jeweiligen Behandlungsarme erhielten:

- Placebo i.v. + Placebo s.c.
- Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c.
- Mepolizumab 100 mg s.c. + Placebo i.v.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Im Studienzentrum 099243 wurden einige Beurteilungen von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen. Es handelt sich hierbei jedoch nur um insgesamt 5 (<1%) Patienten. Eine zusätzlich durchgeführte Analyse für den primären Endpunkt, in der das Studienzentrum 099243 ausgeschlossen wurde, zeigte sehr ähnliche Ergebnisse.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Die Studienauswertung der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population. Insgesamt erfüllten 4 der 580 randomisierten Patienten nicht die Definition der ITT-Population. Damit werden 0,7 % der Patienten nicht bei der Auswertung der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt.

Die für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungen wurden basierend auf der ITT-ZVT nachträglich durchgeführt. In der ITT-ZVT Population sind 360 Patienten enthalten. Höchstens 2 der randomisierten und für die ZVT relevanten Patienten erfüllen möglicherweise die Definition der ITT-ZVT nicht. Damit werden höchstens 0,6 % der Patienten nicht bei der Auswertung der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt. Hier wurden die für das Dossier wesentlichen Behandlungsarme Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo betrachtet.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA115588 (MENSA) ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, double-dummy, placebo-kontrollierte parallele Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243). Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen (Jahresrate) in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Bei dieser Bewertung wurden die für das Dossier wesentlichen Behandlungsarme Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo betrachtet.
In der Analyse wurden 359 von maximal 363 randomisierten und für die ZVT relevanten Patienten (inkl. der 2 Patienten, die randomisiert wurden, jedoch möglicherweise nicht für die ITT-ZVT Population geeignet sind) berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Bei dieser Bewertung wurden die für das Dossier wesentlichen Behandlungsarme Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo betrachtet.
In der Analyse wurden 359 von maximal 363 randomisierten und für die ZVT relevanten Patienten (inkl. der 2 Patienten, die randomisiert wurden, jedoch möglicherweise nicht für die ITT-ZVT Population geeignet sind) berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Asthma Symptom Score

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Bei dieser Bewertung wurden die für das Dossier wesentlichen Behandlungsarme Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo betrachtet.
In der Analyse wurden 359 von maximal 363 randomisierten und für die ZVT relevanten Patienten (inkl. der 2 Patienten, die randomisiert wurden, jedoch möglicherweise nicht für die ITT-ZVT Population geeignet sind) berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Symptom Score in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: SGRQ

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: ACQ-5

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ACQ-5 in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: BDI-II

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Bei dieser Bewertung wurden die für das Dossier wesentlichen Behandlungsarme Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo betrachtet.
In der Analyse wurden 350 von maximal 363 randomisierten und für die ZVT relevanten Patienten (inkl. der 2 Patienten, die randomisiert wurden, jedoch möglicherweise nicht für die ITT-ZVT Population geeignet sind) berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes BDI-II in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten (Ausnahme Studienzentrum 099243).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie MEA115588 (MENSA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Tabelle 4-349 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115575 (SIRIUS)

Studie: MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: MEA115575: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma	MEA115575 (SIRIUS)

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:

Die Studie MEA115575 (SIRIUS) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, parallele Phase III Studie.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA115575 (SIRIUS) ist eine doppel-blinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.
Die Patienten der jeweiligen Behandlungsarme erhielten:
- Placebo s.c.
- Mepolizumab 100 mg s.c.

aus nicht unterscheidbaren 1,0 ml Injektionsspritzen

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA115575 (SIRIUS) ist eine doppel-blinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.
Die Patienten der jeweiligen Behandlungsarme erhielten:
- Placebo s.c.
- Mepolizumab 100 mg s.c.

aus nicht unterscheidbaren 1,0 ml Injektionsspritzen

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Die Studienauswertung der Wirksamkeits- und der Sicherheitsendpunkte erfolgte anhand der ITT-Population die alle randomisierten Patienten umfasst.
Die für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungen wurden basierend auf der ITT-ZVT nachträglich durchgeführt. Insgesamt erfüllten alle randomisierten und für die ZVT relevanten Patienten die Definition der ITT-ZVT Population.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA115575 (SIRIUS) ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte parallele Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für Endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen (Jahresrate) in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Endpunkt Prozentuale OCS–Reduktion

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Prozentuale OCS–Reduktion in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: OCS–Reduktion Responder

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes OCS–Reduktion Responder in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Analyse wurden alle randomisierten und für die ZVT relevanten Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag**)** in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Analyse wurden alle randomisierten und für die ZVT relevanten Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Asthma Symptom Score

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Analyse wurden alle randomisierten und für die ZVT relevanten Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Symptom Score in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: SGRQ

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: ACQ-5

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes ACQ-5 in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: MOS Schlafskala

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes MOS Schlafskala in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: BDI-II

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Analyse wurden alle randomisierten und für die ZVT relevanten Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes BDI-II in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppel-blinden Studie waren sowohl die Patienten, als auch das mit der Erhebung des Endpunktes betraute Personal bezüglich der Behandlung der Patienten verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Anhang 4-F2: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-350 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115588 (MENSA) – RCT für indirekte Vergleiche

Die Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie MEA115588 (MENSA) wurden bereits in Anhang 4-F1 ausgefüllt.

Tabelle 4-351 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Humbert 2005 (INNOVATE)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Humbert, M., R. Beasley, J. Ayres, R. Slavin, J. Hébert, J. Bousquet, K. M. Beeh, et al. 2005. "Benefits of Omalizumab as Add-on Therapy in Patients with Severe Persistent Asthma Who Are Inadequately Controlled despite Best Available Therapy (GINA 2002 Step 4 Treatment): INNOVATE." Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 60 (3): 309–316. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.	A

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:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehende Arzneimittelbehältern

“Patients were randomized (1:1) to receive omalizumab or matching placebo by subcutaneous injection. Investigators and personnel involved in monitoring the study remained blinded throughout all study periods.”

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht explizit beschrieben; dies hat jedoch keinen ausschlaggebenden, verzerrenden Effekt auf die Ergebnisse auf Studienebene.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt Mortalität wurde in der Publikation nicht explizit berichtet. Aufgetretene Todesfälle müssten jedoch, wie auch gemäß CONSORT-Statement gefordert, in einer primären Publikation auf jeden Fall berichtet worden sein. Basierend darauf wird davon ausgegangen, dass keine Todesfälle aufgetreten sind.

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:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Asthma Exazerbatione(Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

   In der Analyse wurden 419 von 482 randomisierten Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten liegt bei >5%.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Analyse wurden 419 von 482 randomisierten Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten liegt bei >5%.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-352 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chanez 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Chanez, P., Contin-Bordes, C., Garcia, G., Verkindre, C., Didier, A., De Blay, F., Molimard, M. (2010). Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. Respiratory Medicine, 104(11), 1608–1617. doi:10.1016/j.rmed.2010.07.011	A

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:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wird nicht beschrieben.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

“Patients were centrally randomized to either omalizumab or placebo at a ratio of 2:1, stratified by centre.”

Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehende Arzneimittelbehältern

“Placebo was a physiological salt solution, administered according to the same scheme to respect the same dosing frequency and injected volume. ... Since reconstitution time and viscosity are different for omalizumab and placebo, individuals independent of the investigator reconstituted drugs. The nurse who injected the drug was instructed not to inform the patient or investigator of facts likely to unblind treatment.”

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben; dies hat jedoch keinen ausschlaggebenden, verzerrenden Effekt auf die Ergebnisse auf Studienebene.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt Mortalität wurde in der Publikation nicht explizit berichtet. Aufgetretene Todesfälle müssten jedoch, wie auch gemäß CONSORT-Statement gefordert, in einer primären Publikation auf jeden Fall berichtet worden sein. Basierend darauf wird davon ausgegangen, dass keine Todesfälle aufgetreten sind.

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:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Tabelle 4-353 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hanania 2011 (EXTRA)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Nicola A. Hanania, et al. (2011). Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy: A Randomized Trial. Annals Internal Medicine;154 (9):573-582	A

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:

Die Zuteilung der Behandlungsgruppen wurde randomisiert durchgeführt.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

"Participants, all study site personnel, the designated evaluating physician, and the sponsor and its agents (except the service provider for the interactive voice response system used for randomization and the unblinding statistician) were blinded to treatment assignment throughout the study. Only the interactive voice response system provider and the unblinding statistician had access to the unblinding code during the study, for randomization and safety purposes; neither was involved in adjudication of study outcomes."

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Endpunkte wurden ergebnisunabhängig berichtet. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde nicht beschrieben; dies hat jedoch keinen ausschlaggebenden, verzerrenden Effekt auf die Ergebnisse auf Studienebene.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Rate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Endpunkt wurde ergebnisunabhängig berichtet. Es gibt keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

Anhang 4-F3: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – nicht randomisierte vergleichende Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-F4: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-354 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115661 – Weitere Untersuchungen

Studie: MEA115661

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (Final Report)	MEA115661

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:

Die Studie MEA115661 ist eine multizentrische, offene, Langzeitstudie zur Sicherheit von Mepolizumab bei Asthmapatienten, die an den Studien MEA115588 oder MEA115575 teilgenommen haben. Es handelt sich bei MEA115661 um eine einarmige Studie ohne Randomisierung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg s.c..

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Nicht zutreffend.
Da es sich bei MEA115661 um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.
Da es sich bei MEA115661um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevanten Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA115661 ist eine multizentrische, offene, Langzeitstudie zur Sicherheit von Mepolizumab bei Asthmapatienten, die an den Studien MEA115588 oder MEA115575 teilgenommen haben. Während die Vorgängerstudien verblindet waren, bestand bei dieser Sicherheitsstudie keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA115661 ist eine multizentrische, offene, Langzeitstudie zur Sicherheit von Mepolizumab bei Asthmapatienten, die an den Studien MEA115588 oder MEA115575 teilgenommen haben. Während die Vorgängerstudien verblindet waren, bestand bei dieser Sicherheitsstudie keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei MEA115661 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie MEA115661 ist eine multizentrische, offene, Langzeitstudie zur Sicherheit von Mepolizumab bei Asthmapatienten, die an den Studien MEA115588 oder MEA115575 teilgenommen haben. Während die Vorgängerstudien verblindet waren, bestand bei dieser Sicherheitsstudie keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg s.c..

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich bei MEA115661 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-355 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DREAM (MEA112997)

Studie: MEA112997 (DREAM)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma.	MEA112997 (DREAM)

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:

Die Studie MEA112997 ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Dosierungsstudie mit parallelen Gruppen.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA112997 (DREAM) ist eine doppel-blinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Die Patienten der jeweiligen Behandlungsarme erhielten:
• Mepolizumab 75 mg i.v.
• Mepolizumab 250 mg i.v.
• Mepolizumab 750 mg i.v.
• Placebo i.v.
aus nicht unterscheidbaren Infusionen

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA112997 (DREAM) ist eine doppel-blinde Studie. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.
Die Patienten der jeweiligen Behandlungsarme erhielten:
• Mepolizumab 75 mg i.v.
• Mepolizumab 250 mg i.v.
• Mepolizumab 750 mg i.v.
• Placebo i.v.
aus nicht unterscheidbaren Infusionen

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEA112997 ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Dosierungsstudie mit parallelen Gruppen. Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte und das behandelnde Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Sowohl die Patienten als auch die Prüfärzte und das behandelnde Studienpersonal waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg aufrecht erhalten.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse des Endpunktes Häufigkeit klinisch signifikanter Exazerbationen (Jahresrate) in der Studie MEA112997 (DREAM) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotenzial

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen . Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

_____

_____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen 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: