

IQWiG-Berichte – Nr. 516

Reslizumab (Asthma) –

Addendum zum Auftrag A17-02

Addendum

Auftrag: A17-22
Version: 1.0
Stand: 08.06.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Reslizumab (Asthma) – Addendum zum Auftrag A17-02

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.05.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-22

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Katrin Nink
- Catharina Brockhaus
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Reslizumab, Asthma, Nutzenbewertung

Keywords: Reslizumab, Asthma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abkürzungsverzeichnis..... | v |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 2.1 Bewertung der Studien 3082 und 3083 | 2 |
| 2.2 Weitere Limitationen der vorgelegten Daten | 4 |
| 2.3 Fazit | 7 |
| 3 Literatur | 8 |
| Anhang A – Ergebnisse der Studien 3082 und 3083 | 10 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo..... | 10 |
| Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo; Analysen ohne Wert nach Therapieanpassung..... | 12 |
| Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo, Teilpopulation der Patienten mit OCS zu Studienbeginn | 14 |
| Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo, Patienten mit OCS zu Studienbeginn, Analysen ohne Wert nach Therapieanpassung | 16 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ACQ | Asthma control Questionnaire (Fragebogen zur Asthmakontrolle) |
| ANCOVA | Analysis of Covariance |
| AQLQ | Asthma Quality of Life Questionnaire |
| ASUI | Asthma Symptom Utility Index |
| CAE | clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GINA | Global Initiative for Asthma |
| ICS | Inhaled Corticosteroids (inhalative Kortikosteroide) |
| IgE | Immunglobulin E |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| LABA | Long-acting beta2-agonist (langwirksames Beta2-Sympathomimetikum) |
| MMRM | gemischtes Modell mit wiederholten Messungen |
| OCS | Oral Corticosteroids (orale Kortikosteroide) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.05.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-02 (Reslizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Die Dossierbewertung zu Reslizumab kam zu dem Ergebnis, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier vorgelegten Studien 3082 und 3083 zu Reslizumab für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet waren, weil in den Kontrollarmen die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt war [1]. Mit der schriftlichen Stellungnahme [2] hat der pU ergänzende Informationen zu den im Dossier [3] vorgelegten Studien 3082 und 3083 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit weiteren Bewertungen der Studien 3082 und 3083 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier sowie auch den im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Bewertung der Studien 3082 und 3083

Das Studiendesign sowie die gemäß Studienprotokoll vorgesehenen Interventionen der Studien 3082 und 3083 wurden bereits in der Dossierbewertung dargestellt [1]. Die Studien wurden nach einem vergleichbaren Protokoll durchgeführt und werden daher im Folgenden gemeinsam beschrieben.

Patientenpopulationen in den Studien 3082 und 3083

In beide Studien wurden Patienten zwischen 12 und 75 Jahren mit bestätigter Asthmadignose eingeschlossen, die vor Studienbeginn eine Eosinophilenzahl im Blut von mindestens 400 Zellen/ μ l aufwiesen, deren Symptome nicht adäquat mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten und die im Vorjahr mindestens eine Exazerbation erlitten hatten, die eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (OCS) erforderlich machte. Zu den weiteren Einschlusskriterien zählte, dass die Patienten einen ACQ-Score von mindestens 1,5 haben mussten und ihre ICS-Dosis mindestens 440 μ g Fluticason oder Äquivalent pro Tag betrug.

Der pU hat aus den Studienpopulationen jeweils Teilpopulationen herangezogen. Diese umfassen erwachsene Patienten, deren Basistherapie bei Studieneinschluss mindestens aus hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) in Kombination mit einem lang wirksamen Bronchodilatator (LABA) bestand. Diese Teilpopulationen entsprechen der Zulassung von Reslizumab und umfassen Patienten der Stufen 4 und 5 der Global Initiative for Asthma (GINA) [4]. Die Studienpopulationen zeigten zu Studienbeginn folgende Charakteristika (eine Darstellung weiterer Patientencharakteristika findet sich in der Dossierbewertung [1]):

- mittlere FEV₁ etwa 60 % (3082) bzw. 66 % (3083) des Sollwerts
- mittlerer Score des Asthma Control Questionnaire (ACQ-7) von 3,0 (3082) bzw. 2,6 (3083), ein ACQ-Score von > 1,5 wird als unzureichende Symptomkontrolle eingeschätzt [4,5]
- mittlere tägliche Anzahl an Inhalationen mit kurz wirksamen Bronchodilatoren (Notfallmedikation) von 3,1 (3082) bzw. 2,3 (3083)
- mittlere Zahl der Asthma-Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten von 2,2 (3082) bzw. 2,3 (3083)

In diesen Populationen bestand eine unzureichende Asthmakontrolle [4,5]. Die vor Studienbeginn eingesetzte Therapie war damit unzureichend, um das Therapieziel, die Kontrolle des Asthmas, sicherzustellen. In dieser Situation empfehlen Leitlinien eine Therapieeskalation, um eine Symptomkontrolle zu erreichen und Exazerbationen zu verhindern [4,5].

Asthmatherapie in den Studien 3082 und 3083

In den Studien 3082 und 3083 wurde in den eingeschlossenen Populationen mit unzureichender Asthma-Kontrolle jeweils in einem Studienarm zusätzlich zur Fortführung der bestehenden Asthmatherapie eine Therapieeskalation mit Reslizumab durchgeführt. In den Vergleichsarmen sahen die Studienprotokolle dagegen keine definierte (individuelle) Therapieeskalation für alle Patienten vor, in diesen Armen erhielten die Patienten zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie ein Placebo [6,7].

Die Asthmatherapie, die die Patienten zu Studienbeginn erhalten hatten (u. a. ICS, orale Kortikosteroide [bis zu einer maximalen Dosis von 10 mg Prednisonäquivalent täglich], Leukotrienantagonisten), musste laut Studienprotokoll 30 Tage vor dem Screening stabil sein und sollte ohne Dosisänderungen während des Studienverlaufs fortgeführt werden. Die Verwendung von Omalizumab war laut Studienprotokoll innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn und während der Studie nicht erlaubt [6,7].

Für die Bewertung von Reslizumab hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapieeskalation als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und dabei auf das Stufenschema von GINA verwiesen. Die Optionen der Therapieeskalation wurden durch den G-BA wie folgt beschrieben:

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

Insbesondere hat der G-BA auch darauf hingewiesen, dass Placebo bzw. eine unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des schweren Asthmas nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Da eine regelhafte Therapieeskalation in der Vergleichsgruppe zu Beginn der Studien 3082 und 3083 gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen war, ist für die Frage der Eignung der Studie relevant, ob trotz der Festlegung im Studienprotokoll, die bestehende Asthmatherapie unverändert fortzuführen, für die eingeschlossenen Patientenpopulationen noch Optionen einer Therapieeskalation bestanden und ob diese in ausreichendem Maße eingesetzt wurden (siehe dazu auch die Ausführungen in der Dossierbewertung [1]).

ICS/LABA

Gemäß Operationalisierung der Teilpopulationen durch den pU besteht bereits bei allen Patienten eine Therapie mit hochdosierten ICS in Kombination mit LABA. Daher werden hier keinen nennenswerten Optionen der Therapieeskalation mehr gesehen.

Tiotropium und Omalizumab

In den Teilpopulationen beider Studien haben insgesamt 26 Patienten (9 %) Tiotropium als off-label Behandlung bereits zu Studieneinschluss erhalten (zum Zeitpunkt der Studie besaß Tiotropium keine Zulassung für das Anwendungsgebiet Asthma). Gemäß der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen des pU haben Patienten allenfalls in Einzelfällen eine Therapie mit Tiotropium neu begonnen: 11 Patienten begannen im Studienverlauf eine Therapie mit Tiotropium und / oder Leukotrienantagonisten / Chromonen. Damit fand in der Studie keine relevante Erweiterung der Therapie mit Tiotropium statt.

In beiden Studien war eine Omalizumab-Gabe 6 Monate vor Studienbeginn und während der Studie nicht erlaubt. In seiner Stellungnahme legt der pU für die Studie 3082 eine Auswertung vor, nach der knapp 60 % der eingeschlossenen Patienten für eine Therapie mit Omalizumab geeignet gewesen wären.

OCS

In der Dossierbewertung zu Reslizumab findet sich eine ausführliche Darstellung der OCS-Anwendung in beiden Studien [1].

Insgesamt wurde bei 57 Patienten (39 %) in den Placeboarmen sowie 51 Patienten (37 %) in den Reslizumabarmen der Teilpopulationen beider Studien eine OCS-Therapie neu begonnen. Aufgrund der kurzen medianen Behandlungsdauern von 10 bzw. 12 Tagen ist jedoch davon auszugehen, dass es sich bei mindestens der Hälfte der Patienten um die Therapie einer akuten Exazerbation handelt. Der pU argumentiert hierzu in seiner Stellungnahme, dass lediglich 10 Patienten (4 %) eine OCS-Dosis von 50 mg überschritten hätten, welche als Exazerbationsbehandlung gewertet werden könne. Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar, da in den Studien 71 Patienten (siehe Tabelle 1 in Anhang A) eine klinische Asthmaexazerbation (CAE) hatten. Eine adäquate Behandlung dieser Patienten würde regelhaft den Einsatz von OCS umfassen [4].

Weitere 19 Patienten (13 %) in den Placebo-Armen haben eine Dosiserhöhung ihrer bestehenden Therapie erhalten. Insgesamt haben damit knapp die Hälfte (48 %) der Patienten in den Placeboarmen gar keine Veränderung ihrer OCS-Therapie erhalten, weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf. Bei den Patienten mit Beginn einer OCS-Therapie erfolgte dies zudem in vielen Fällen zur akuten Behandlung einer Exazerbation.

Die Vergleichstherapie ist damit auch hinsichtlich der Eskalationsmöglichkeiten mit OCS nicht adäquat umgesetzt.

2.2 Weitere Limitationen der vorgelegten Daten

Die Ergebnisse der Studien 3082 und 3083 sind in Anhang A jeweils für die gesamten Teilpopulationen wie auch für die Teilpopulationen der Patienten mit OCS-Therapie zu Studienbeginn dargestellt. Neben der dargestellten Einschränkung, dass die Daten keinen

Vergleich gegenüber der zweckmäßigen ermöglichen, bestehen weitere Limitationen bei der Interpretation der in Anhang A dargestellten Daten. Diese werden nachfolgend erläutert.

Unbalancierte Verteilung der OCS-Gabe zu Studienbeginn in der Studie 3082

Die OCS-Einnahme zu Studienbeginn war Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. In den Studienunterlagen der Studie 3082 wird beschrieben, dass bezogen auf die gesamte Studienpopulation 6 Patienten in der Placebogruppe und 22 Patienten in der Reslizumabgruppe durch die Interactive Response Technology (IRT) falsch klassifiziert wurden. Dies führte zu einer unbalancierten Verteilung der Patienten mit OCS-Gabe zu Studienbeginn zwischen den beiden Studienarmen der für die Bewertung vorliegenden Teilpopulation: 26 (34 %) der Patienten im Placeboarm nahmen zu Studienbeginn OCS ein aber nur 13 (16 %) im Reslizumabarm. Es ist daher nicht auszuschließen, dass der Anteil schwerer erkrankter Patienten im Placeboarm höher ist als im Reslizumabarm und damit die Ergebnisse potenziell verzerrt sind.

Fragliche Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Exazerbationen

Wie bereits in der Dossierbewertung zu Reslizumab [1] erläutert, sind die Ergebnisse für den Endpunkt klinische Asthmaexazerbationen nicht sinnvoll interpretierbar, wenn in einem Studienarm (Interventionsarm) die Patienten eine Therapieeskalation zur Vorbeugung einer Exazerbation erhalten, im anderen Studienarm (Kontrollarm) eine Therapieeskalation in vielen Fällen erst dann stattfindet, wenn mit dem Auftreten einer Exazerbation der Endpunkt der Studie erreicht ist.

Der pU führt in seiner Stellungnahme an, dass er diese Schwäche durch eine abweichende Operationalisierung der CAE im Dossier behoben habe. Während gemäß der Studienunterlagen eine CAE neben einem ungeplanten Arztbesuch, Notfallbehandlung oder Hospitalisierung auch durch die Anwendung systemischer Kortikosteroide operationalisiert war, hat der pU in den vorliegenden Auswertungen für die Dossierbewertung die Operationalisierung auf die Kriterien ungeplanter Arztbesuch, Notfallbehandlung oder Hospitalisierung beschränkt. Dieses Vorgehen vermag jedoch das grundsätzliche Problem nicht aufzulösen, dass die Patienten im Interventionsarm eine vorbeugende Therapieeskalation erhalten haben, während die Patienten im Kontrollarm in vielen Fällen erst nach Auftreten der Exazerbation zusätzlich behandelt wurden. Die Interpretierbarkeit des Endpunktes ist daher auch in der vorliegenden Operationalisierung der CAE nicht sinnvoll möglich.

Ergebnisse zu den Endpunkten ASUI, ACQ-5 und AQLQ nicht interpretierbar

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass u. a. für die Endpunkte Asthma control Questionnaire (ACQ), Asthma Symptom Utility Index (ASUI) und Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) Erhebungen aus der Analyse ausgeschlossen wurden, wenn innerhalb von 7 Tagen vor der Visite, an der der Endpunkt erhoben wurde, der Gebrauch bestimmter Arzneimittel vorangegangen war. Hierzu zählen die zusätzliche Gabe von LABA, LAMA

oder OCS (sofern diese nicht bereits zu Studienbeginn genommen wurden). Als Begründung wird angeführt, dass diese Arzneimittel die Interpretation erheblich verzerren könnten². Damit fehlen in den Auswertungen die Werte der Patienten, die eine Therapieeskalation mit diesen Medikamenten erhalten haben.

Dieses Vorgehen macht deutlich, dass die Zielsetzung der Studien in einem Vergleich von Reslizumab gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer bestehenden unveränderten Basistherapie bestand, nicht aber in einem Vergleich gegenüber einer Therapieeskalation im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aufgrund dieser zusätzlichen Einschränkung der Interpretierbarkeit dieser Endpunkte, sind die zugehörigen Ergebnisse in den Tabellen *kursiv* gesetzt.

Fehlende Robustheit der Ergebnisse in der Teilpopulation der Patienten mit OCS-Gabe zu Studienbeginn

Die Auswertungen der stetigen Daten für die Endpunkt ASUI und ACQ-5 zeigen für die Teilpopulationen der Patienten mit OCS zu Studieneinschluss je nach Auswertungsart (Analyse zum individuellen Studienende oder Analyse über 52 Wochen) sehr unterschiedliche Ergebnisse (siehe Tabelle 4). Eine Erklärung hierfür wurde nicht gegeben. Beide Auswertungsarten waren für die Gesamtpopulation laut Studienunterlagen präspezifiziert. Die Analyse zum Studienende basiert auf einem Analysis of Covariance (ANCOVA)-Modell und das Studienende war als Zeitpunkt der letzten individuellen Beobachtung definiert. Die Analyse über 52 Wochen basiert auf einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM, zu Details siehe Tabelle 2). In beide Analysen gingen die Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn, geographische Region und der Wert zu Studienbeginn als feste Effekte ein; bei der Auswertung mittels MMRM gingen außerdem auch die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite, sowie der Patient als zufälliger Effekt ein. Aus den vorgelegten Unterlagen lässt sich nicht entnehmen, ob diese präspezifizierten Modelle, möglicherweise mit Verzicht auf einzelne Kovariablen, auch in den sehr kleinen Populationen der Patienten mit OCS zu Studieneinschluss angewendet wurden. Des Weiteren ist es unklar, ob diese adjustierten Modelle für die sehr kleine Teilpopulation der Patienten mit OCS zu Studieneinschluss zu validen Ergebnissen geführt haben. Die Auswertungen der stetigen Daten für die Teilpopulation der Patienten mit OCS zu Studieneinschluss sind aus diesem Grund nicht sinnvoll interpretierbar.

²„The full analysis set includes all randomized patients who are treated with at least 1 dose of study drug. Pulmonary function tests, ACQ, AQLQ, ASUI, and short-acting beta-agonist assessments will be excluded from the FAS if they were obtained at scheduled visits which were preceded by usage within 7 days of a limited subset of medications that could significantly confound interpretation. These medications include the addition of a long-acting beta-agonist (LABA), a long-acting muscarinic-antagonist (LAMA), or an oral corticosteroid (OCS), if not taken at baseline. If taken at baseline, an increase in a chronic, maintenance dose of OCS would be included.“[8,9]

2.3 Fazit

Wie bereits in der Dossierbewertung von Reslizumab dargestellt sind die Studien 3082 und 3083 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Dabei ist das Design der Studien 3082 und 3083 und die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleichbar mit der Situation in der Studie MENSA bei der Bewertung von Mepolizumab [10,11].

Zudem bestehen wie dargestellt weitere Limitationen der vorgelegten Daten, sodass die Mehrzahl der Endpunkte als nicht interpretierbar eingeschätzt wird.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Reslizumab (Asthma): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-02 [online]. 11.04.2017 [Zugriff: 12.05.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 505). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-02_Reslizumab_Nutzenbewertung-35aSGB-V_V1-0.pdf.
2. Teva. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 505: Reslizumab (Asthma); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-02. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/274/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Teva. Reslizumab (CINQAERO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem anderen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie nur unzureichend zu kontrollieren ist; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 15.01.2017 [Zugriff: 30.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1777/2017-01-15_Modul4A_Reslizumab.pdf.
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: updated 2017 [online]. 2017 [Zugriff: 30.05.2017]. URL: <http://ginasthma.org/download/317/>.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
6. Teva. A 12-month, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of clinical asthma exacerbations in patients (12-75 years of age) with eosinophilic asthma: study C38072/3082; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
7. Teva. A 12-month, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of clinical asthma exacerbations in patients (12-75 years of age) with eosinophilic asthma: study C38072/3083; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
8. Teva. A 12-month, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of clinical asthma exacerbations in patients (12-75 years of age) with eosinophilic asthma: study C38072/3082; statistical analysis plan with amendment 1 [unveröffentlicht]. 2014.

9. Teva. A 12-month, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of clinical asthma exacerbations in patients (12-75 years of age) with eosinophilic asthma: study C38072/3083; statistical analysis plan with amendment 1 [unveröffentlicht]. 2014.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-03 [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 25.05.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 385). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-03_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mepolizumab (Asthma): Addendum zum Auftrag A16-03; Auftrag A16-33 [online]. 29.06.2016 [Zugriff: 05.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 407). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-33_Mepolizumab_Addendum-zum-Auftrag-A16-03.pdf.

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

Anhang A – Ergebnisse der Studien 3082 und 3083

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Reslizumab | | Placebo | | Reslizumab vs. Placebo |
|--|------------|------------------------------------|---------|------------------------------------|--------------------------|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI]; p-Wert |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| 3082 | 80 | 0 (0) | 76 | 0 (0) | n. b. |
| 3083 | 59 | 0 (0) | 69 | 0 (0) | n. b. |
| Gesamt | | 0 (0) | | 0 (0) | n. b. |
| Morbidität | | | | | |
| CAE ^a | | | | | |
| 3082 | 80 | 19 (24) | 76 | 26 (34) | 0,69 [0,42; 1,15]; 0,154 |
| 3083 | 59 | 10 (17) | 69 | 16 (23) | 0,73 [0,36; 1,49]; 0,387 |
| Gesamt | | | | | 0,71 [0,47; 1,06]; 0,096 |
| Mittlere Rate [95 %-KI]^b | | | | | |
| 3082 | | 0,30 [0,16; 0,55] | | 0,53 [0,30; 0,92] | 0,57 [0,30; 1,07]; 0,079 |
| 3083 | | 0,24 [0,06; 0,87] | | 0,38 [0,12; 1,25] | 0,61 [0,25; 1,53]; 0,295 |
| Gesamt | | | | | 0,58 [0,35; 0,97]; 0,038 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| AQLQ-Responder ^c | | | | | |
| 3082 | 76 | 54 (71) | 71 | 44 (62) | 1,15 [0,91; 1,45]; 0,248 |
| 3083 | 55 | 43 (78) | 65 | 37 (57) | 1,37 [1,07; 1,77]; 0,014 |
| Gesamt | | | | | 1,25 [1,04; 1,49]; 0,015 |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UE (ergänzend dargestellt) ^d | | | | | |
| 3082 | 80 | 64 (80) | 76 | 67 (88) | – |
| 3083 | 59 | 44 (75) | 69 | 54 (78) | – |
| SUE ^d | | | | | |
| 3082 | 80 | 5 (6) | 76 | 12 (16) | 0,40 [0,15; 1,07]; 0,068 |
| 3083 | 59 | 6 (10) | 69 | 7 (10) | 1,00 [0,36; 2,82]; 0,996 |
| Gesamt | | | | | 0,62 [0,25; 1,55]; 0,309 |
| Abbruch wegen UE ^d | | | | | |
| 3082 | 80 | 2 (3) | 76 | 4 (5) | 0,48 [0,09; 2,52]; 0,382 |
| 3083 | 59 | 3 (5) | 69 | 3 (4) | 1,17 [0,25; 5,58]; 0,844 |
| Gesamt | | | | | 0,77 [0,25; 2,40]; 0,650 |

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo
(Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben bedeuten, dass die Interpretation der Ergebnisse in besonderem Maße eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 2.2)

a: Operationalisiert als Notfallbehandlung aufgrund asthmatischer Beschwerden: ungeplanter Arztbesuch, Notaufnahme, Hospitalisierung.

b: Adjustierte Raten und Rate Ratios bestimmt durch Negativ-Binominal-Regression, vermutlich mit Behandlungsgruppe und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (Anwendung von OCS und geographische Region zu Studienbeginn) als Modellfaktoren und die logarithmische Nachbeobachtungszeit als Off-Set-Variable

c: Responsekriterium: Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte zum jeweiligen patientenindividuellen Studienende.

d: Laut Angabe des pU ohne Asthmaverschlechterung.

AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CAE: clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCS: orales Kortikosteroid RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo; Analysen ohne Wert nach Therapieanpassung

| Endpunktkategorie Endpunkt Auswertungsart Studie | Reslizumab | | | Placebo | | | Reslizumab vs. Placebo LS-MD [95 %-KI]; p-Wert |
|---|----------------|--|--|----------------|--|--|--|
| | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW (SD) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW (SD) | |
| Morbidität | | | | | | | |
| <i>ASU^b</i> | | | | | | | |
| <i>Analyse zum individuellen Studienende^c</i> | | | | | | | |
| 3082 | 78 | 0,58 (0,20) | 0,24 (0,24) | 74 | 0,55 (0,21) | 0,16 (0,22) | 0,09 [0,03; 0,16]; 0,005 |
| 3083 | 59 | 0,59 (0,22) | 0,25 (0,25) | 67 | 0,64 (0,21) | 0,14 (0,25) | 0,08 [0,02; 0,14]; 0,012 |
| <i>Gesamt</i> | | | | | | | 0,08 [0,04; 0,13]; <0,001 <i>Hedges`g^d</i> : 0,45 [0,21; 0,69] |
| <i>Analyse über 52 Wochen^e</i> | | | | | | | |
| | | | <i>Änderung Studienende LS-MW (SE)</i> | | | <i>Änderung Studienende LS-MW (SE)</i> | |
| 3082 | 78 | 0,58 (0,20) | 0,24 (0,02) | 74 | 0,55 (0,21) | 0,15 (0,02) | 0,09 [0,04; 0,13]; <0,001 |
| 3083 | 59 | 0,59 (0,22) | 0,18 (0,03) ^f | 67 | 0,64 (0,21) | 0,11 (0,03) | 0,07 [0,02; 0,11]; 0,004 |
| <i>Gesamt</i> | | | | | | | 0,08 [0,04; 0,11]; <0,001 <i>Hedges`g^d</i> : 0,59 [0,35; 0,83] |

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo; Analysen ohne Wert nach Therapieanpassung (Fortsetzung)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Reslizumab | | | Placebo | | | Reslizumab vs. Placebo LS-MD [95 %-KI]; p-Wert | |
|--|--------------------------|----------------|--|---|----------------|--|---|--|
| | Auswertungsart Studie | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studien- ende MW (SD) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | | Änderung Studien- ende MW (SD) |
| <i>ACQ-5^f</i> | | | | | | | | |
| <i>Analyse zum individuellen Studienende^e</i> | | | | | | | | |
| | 3082 | 80 | 2,80 (0,98) | -1,35 (1,36) | 75 | 2,90 (0,98) | -0,94 (1,10) | -0,46 [-0,83; -0,08]; 0,019 |
| | 3083 | 59 | 2,71 (1,10) | -1,39 (1,35) | 68 | 2,51 (0,99) | -0,83 (1,35) | -0,41 [-0,79; -0,02]; 0,038 |
| | <i>Gesamt</i> | | | | | | | -0,43 [-0,70; -0,16]; 0,002 <i>Hedges`g^e:</i> -0,38 [-0,61; -0,14] |
| <i>Analyse über 52 Wochen^e</i> | | | | | | | | |
| | 3082 | 80 | 2,80 (0,98) | -1,30 (0,13) | 75 | 2,90 (0,98) | -0,93 (0,13) | -0,37 [-0,65; -0,08]; 0,012 |
| | 3083 | 59 | 2,71 (1,10) | -1,02 (0,2) | 68 | 2,51 (0,99) | -0,78 (0,20) ^f | -0,24 [-0,53; 0,05]; 0,101 |
| | <i>Gesamt</i> | | | | | | | -0,31 [-0,51; -0,10]; 0,003 <i>Hedges`g^e:</i> -0,35 [-0,59; -0,12] |
| <i>Kursiv gedruckte Angaben bedeuten, dass die Interpretation der Ergebnisse in besonderem Maße eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 2.2)</i> | | | | | | | | |
| a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. | | | | | | | | |
| b: Der ASUI beinhaltet 11 Fragen zur Häufigkeit und Schwere der Asthmasymptomatik sowie Nebenwirkungen. Der Score kann Werte von 0 bis 1 annehmen. Je niedriger der Wert ist, desto schwerer sind die Asthmasymptome. | | | | | | | | |
| c: Die Analyse zum individuellen Studienende basiert auf einem ANCOVA-Modell mit den fixen Effekten Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn und geographischer Region sowie den Werten zu Studienbeginn als Kovariable. Das Studienende war definiert als der Zeitpunkt der letzten patientenindividuellen Beobachtung | | | | | | | | |
| d: eigene Berechnung | | | | | | | | |
| e: MMRM-Auswertung mit den fixen Effekten für Behandlung, OCS-Anwendung zu Studienbeginn, geographischer Region, Visite, der Interaktion von Behandlung und Visite sowie den Kovariaten Wert zu Studienbeginn und Patient als zufälliger Effekt. | | | | | | | | |
| f: Der ACQ-5 umfasst 5 Fragen zur Asthmakontrolle. Er kann Werte von 0 bis 6 annehmen. Höhere Werte Wert bedeuten eine schlechtere Asthmakontrolle. | | | | | | | | |
| ACQ: Asthma Control Questionnaire; ANCOVA: Analysis of Covariance ; ASUI: Asthma Symptom Utility Index; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS = least squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler vs.: versus | | | | | | | | |

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo, Teilpopulation der Patienten mit OCS zu Studienbeginn

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Reslizumab | | Placebo | | Reslizumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert |
|--|----------------|------------------------------------|----------------|------------------------------------|---|
| | N ^a | Patienten mit Ereignis n (%) | N ^a | Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamt mortalität | | | | | |
| 3082 | 13 | 0 (0) | 26 | 0 (0) | n. b. |
| 3083 | 10 | 0 (0) | 8 | 0 (0) | n. b. |
| Gesamt | | 0 (0) | | 0 (0) | n. b. |
| Morbidität | | | | | |
| CAE ^b | | | | | |
| 3082 | 13 | 2 (15) ^c | 26 | 9 (35) ^c | 0,44 [0,11; 1,77]; k. A. |
| 3083 | 10 | 1 (10) ^c | 8 | 3 (38) ^c | 0,27 [0,03; 2,10]; k. A. |
| Gesamt | | | | | 0,38 [0,12; 1,20]; k. A. |
| Mittlere Rate [95 %-KI]^d | | | | | |
| 3082 | k. A. | 0,34 [0,10; 1,19] | k. A. | 0,70 [0,33; 1,47] | Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert |
| 3083 | k. A. | 0,10 [0,01; 0,69] | k. A. | 0,55 [0,20; 1,49] | |
| Gesamt | | | | 0,36 [0,11; 1,18]; k. A. | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| AQLQ-Responder ^e | | | | | |
| 3082 | 12 | 7 (58) ^c | 23 | 12 (52) ^c | 1,12 [0,60; 2,07]; 0,723 |
| 3083 | 10 | 9 (90) ^c | 6 | 2 (33) ^c | 2,70 [0,85; 8,53]; 0,091 |
| Gesamt | | | | | Heterogenität: $I^2 = 46\%$; $p = 0,174$ |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UE (ergänzend dargestellt) ^f | | | | | |
| 3082 | 13 | 11 (85) ^c | 26 | 24 (92) ^c | – |
| 3083 | 10 | 9 (90) ^c | 8 | 7 (88) ^c | – |
| SUE ^f | | | | | |
| 3082 | 13 | 3 (23) ^c | 26 | 4 (15) ^c | 1,50 [0,39; 5,73]; 0,553 |
| 3083 | 10 | 3 (30) ^c | 8 | 2 (25) ^c | 1,20 [0,26; 5,53]; 0,815 |
| Gesamt | | | | | 1,36 [0,50; 3,73]; k. A. |
| Abbruch wegen UE ^f | | | | | |
| 3082 | 13 | 2 (15) ^c | 26 | 1 (4) ^c | 4,00 [0,40; 40,15]; 0,239 |
| 3083 | 10 | 1 (10) ^c | 8 | 0 (0) ^c | 2,45 [0,11; 53,25]; 0,567 |
| Gesamt | | | | | 3,34 [0,53; 21,12]; k. A. |

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität; gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo, Teilpopulation der Patienten mit OCS zu Studienbeginn (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben bedeuten, dass die Interpretation der Ergebnisse in besonderem Maße eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 2.2)

a: Die Angaben zum OCS-Gebrauch zu Studienbeginn basieren auf den Angaben im eCRF
b: Operationalisiert als Notfallbehandlung aufgrund asthmatischer Beschwerden: ungeplanter Arztbesuch, Notaufnahme, Hospitalisierung.
c: Prozentangabe Selbst berechnet
d: Adjustierte Raten und Rate Ratios vermutlich bestimmt durch Negativ-Binominal-Regression
e: Bei dem AQLQ handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er beinhaltet 32 Fragen in 4 Domänen. Responsekriterium: Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte zum jeweiligen patientenindividuellen Studienende.
f: Laut Angabe des pU ohne Asthmaverschlechterung.

AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; CAE: clinical asthma exacerbation (klinische Asthmaexazerbation); eCRF: electronic Case Report Form; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo, Patienten mit OCS zu Studienbeginn, Analysen ohne Wert nach Therapieanpassung

| Endpunktkategorie Endpunkt | Reslizumab | | | Placebo | | | Reslizumab vs. Placebo LS-MD [95 %-KI]; p-Wert | |
|--|--------------------------|----------------|--|---------------------------------------|----------------|--|---|---|
| | Auswertungsart Studie | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | Änderung Studienende LS-MW (SE) | N ^a | Werte Studien- beginn MW (SD) | | Änderung Studienende LS-MW (SE) |
| Morbidity | | | | | | | | |
| ASU^b | | | | | | | | |
| <i>Analyse zum individuellen Studienende^c</i> | | | | | | | | |
| | 3082 | 13 | k. A. | 0,17 (0,06) | 25 | k. A. | 0,19 (0,04) | -0,02 [-0,17; 0,14]; 0,813 |
| | 3083 | 10 | k. A. | 0,33 (0,10) | 8 | k. A. | 0,11 (0,12) | 0,22 [-0,11; 0,55]; 0,179 |
| | <i>Gesamt</i> | | <i>Heterogenität: I² = 46 %; p = 0,174</i> | | | | | |
| <i>Analyse über 52 Wochen^c</i> | | | | | | | | |
| | 3082 | 13 | k. A. | 0,24 (0,02) | 25 | k. A. | 0,15 (0,01) | 0,09 [0,04; 0,13]; < 0,001 <i>Hedges`g^d</i> 1,24 [0,51; 1,97] |
| | 3083 | 10 | k. A. | 0,29 (0,02) | 8 | k. A. | 0,04 (0,03) | 0,24 [0,17; 0,31]; < 0,001 <i>Hedges`g^d</i> 3,17 [1,68; 4,67] |
| | <i>Gesamt</i> | | <i>Heterogenität: I² = 93 %; p = < 0,001</i> | | | | | |
| ACQ-5^e | | | | | | | | |
| <i>Analyse zum individuellen Studienende^c</i> | | | | | | | | |
| | 3082 | 13 | k. A. | -0,95 (0,37) | 25 | k. A. | -0,95 (0,27) | -0,00 [-0,93; 0,92]; 0,997 |
| | 3083 | 10 | k. A. | -1,72 (0,62) | 8 | k. A. | -1,43 (0,69) | -0,30 [-2,26; 1,67]; 0,754 |
| | <i>Gesamt</i> | | | | | | | -0,06 [-0,86; 0,74]; k. A. |
| <i>Analyse über 52 Wochen^c</i> | | | | | | | | |
| | 3082 | 13 | k. A. | -1,25 (0,11) | 25 | k. A. | -0,98 (0,08) | -0,28 [-0,55; -0,01]; 0,043 <i>Hedges`g^d</i> -0,68 [-1,37; 0,01] |
| | 3083 | 10 | k. A. | -1,50 (0,12) | 8 | k. A. | -0,88 (0,14) | -0,62 [-0,99; -0,25]; 0,001 <i>Hedges`g^d</i> -1,47 [-2,55; -0,39] |
| | <i>Gesamt</i> | | <i>Heterogenität: I² = 53 %; p = 0,144</i> | | | | | |

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Reslizumab vs. Placebo, Patienten mit OCS zu Studienbeginn, Analysen ohne Wert nach Therapieanpassung (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben bedeuten, dass die Interpretation der Ergebnisse in besonderem Maße eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 2.2)

- a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- b: Der ASUI beinhaltet 11 Fragen zur Häufigkeit und Schwere der Asthmasymptomatik sowie Nebenwirkungen. Der Score kann Werte von 0 bis 1 annehmen. Je niedriger der Wert ist, desto schwerer sind die Asthmasymptome.
- c: Unklares Modell: Keine Angaben des pU zum gewählten Modell für die Patienten mit OCS zu Studienbeginn. Es ist fraglich, ob die für die Gesamtpopulation in den Studien präspezifizierten Modelle in der kleinen Teilpopulationen zu validen Ergebnissen geführt haben.
- e: Der ACQ-5 umfasst 5 Fragen zur Asthmakontrolle. Er kann Werte von 0 bis 6 annehmen. Höhere Werte bedeuten eine schlechtere Asthmakontrolle.

ACQ: Asthma Control Questionnaire; ANCOVA: Analysis of Covariance; ASUI: Asthma Symptom Utility Index; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OCS: orales Kortikosteroid; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus