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: 21.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **14**
Abkürzungsverzeichnis **16**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **20**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 22
4.2 Methodik 42
4.2.1 Fragestellung 42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 44
4.2.3 Informationsbeschaffung 50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 52
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 56
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 56
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 57
4.2.5.2.1 Relevante Patientenpopulation 58
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika 59
4.2.5.2.3 Endpunkte 60
Direkt vergleichende Studien 60
Weitere Untersuchungen 61
4.2.5.3 Meta-Analysen 61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 65
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 71
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 75
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 100
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 101
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 103

4.3.1.3.1.1 Endpunkt: Mortalität – RCT ... 103
4.3.1.3.1.2 Endpunkt: OCS–Reduktion Responder – RCT ... 108
4.3.1.3.1.3 Endpunkte zu Asthma Exazerbationen – RCT ... 111
4.3.1.3.1.4 Endpunkt: Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) – RCT ... 128
4.3.1.3.1.5 Endpunkt: Asthma Symptom Score – RCT ... 134
4.3.1.3.1.6 Endpunkt: SGRQ Responder– RCT ... 142
4.3.1.3.1.7 Endpunkt: ACQ-5 – RCT ... 147
4.3.1.3.1.8 Endpunkt: EQ-5D VAS – RCT ... 152
4.3.1.3.1.9 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – RCT ... 156
4.3.1.3.1.10 Subgruppenanalysen – RCT ... 181
4.3.1.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 182
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 188
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 188
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 188
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 188
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 189
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 189
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 191
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 192
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 192
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 192
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 193
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 193
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 194
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 195
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 195
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 195
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 197
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 200
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten ... 202
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 205
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 205
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 232
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 235
4.3.2.3.3.1 Endpunkt: Mortalität – weitere Untersuchungen ... 236
4.3.2.3.3.2 Endpunkt: OCS–Reduktion Responder – weitere Untersuchungen ... 241
4.3.2.3.3.3 Endpunkte zu Asthma Exazerbationen – weitere Untersuchungen ... 246
4.3.2.3.3.4 Endpunkt: SGRQ Responder – weitere Untersuchungen ... 264
4.3.2.3.3.5 Endpunkt: ACQ-5 Responder – weitere Untersuchungen ... 267
4.3.2.3.3.6 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen ... 274

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 305
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 306
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 310
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 310
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 312
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 321
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 322
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 322
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 322
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 323
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 323
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien..... 324
4.7 Referenzliste..... 326
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 338
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 343
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 346
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 352
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 389
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 471

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Patientenzahlen in den ausgewählten Studien 25
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der demographischen Merkmale 30
Tabelle 4-3: Effekte bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen 34
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs 45
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien – Weitere Untersuchungen 48
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS) 87
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA) 91
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA) 95
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Mortalität 104
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS) 105
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA) 105
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA) 106
Tabelle 4-22: Operationalisierung von OCS–Reduktion Responder 108

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OCS–Reduktion Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-24: Ergebnisse für OCS-Reduktion Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS) 109

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) 111

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbation (Anteil und Jahresrate) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) - MEA115575 (SIRIUS) 113

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) - MEA115588 (MENSA) 114

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) - 200862 (MUSCA) 115

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) 118

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-32: Ergebnisse für: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS) 120

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) - MEA115588 (MENSA) 122

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) - 200862 (MUSCA) 124

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) 128

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS) 129

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA) 131

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Asthma Symptom Score 134

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Symptom Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Asthma Symptom Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS) 135

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Asthma Symptom Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA) ... 137
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Asthma Symptom Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA) ... 139
Tabelle 4-44: Operationalisierung von SGRQ Responder ... 142
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ Responder in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 143
Tabelle 4-46: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS) ... 144
Tabelle 4-47: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA) ... 144
Tabelle 4-48: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA) ... 145
Tabelle 4-49: Operationalisierung von ACQ-5 ... 147
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 148
Tabelle 4-51: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MEA115575 (SIRIUS) ... 149
Tabelle 4-52: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MEA115588 (MENSA) ... 149
Tabelle 4-53: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200862 (MUSCA) ... 150
Tabelle 4-54: Operationalisierung von EQ-5D VAS ... 152
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 152
Tabelle 4-56: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA) ... 153
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse ... 156
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 157
Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS) ... 157
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA) ... 158
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA) ... 159
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 161
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 162

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS) ... 162
Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA) ... 163
Tabelle 4-66: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA) ... 164
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen 166
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 167
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS) ... 167
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA) ... 168
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA) ... 169
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ... 171
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 172
Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS) ... 172
Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA) ... 175
Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA) ... 178
Tabelle 4-77: Vergleich der Effekte zwischen Erwachsenen und Jugendlichen - RCTs ... 182
Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 189
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 189
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 190
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 190
Tabelle 4-82: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 191
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 193
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 193
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 194

Tabelle 4-86: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Unterlagen 195
Tabelle 4-87: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-88: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen 200
Tabelle 4-89: Studienpool – Weitere Untersuchungen 202
Tabelle 4-90: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206
Tabelle 4-91: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210
Tabelle 4-92: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200363 216
Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS) 220
Tabelle 4-94: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312 224
Tabelle 4-95: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 204471 (OSMO) 228
Tabelle 4-96: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Mortalität 236
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200363 - Part A 238
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200363 - Part B 238
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS) 239
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312 239
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO) 240
Tabelle 4-105: Operationalisierung von OCS–Reduktion Responder 241
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OCS–Reduktion Responder in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242

Tabelle 4-107: Ergebnisse für OCS-Reduktion Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 – Part A 243

Tabelle 4-108: Ergebnisse für OCS-Reduktion Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 – Part B 243

Tabelle 4-109: Ergebnisse für OCS-Reduktion Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS) 244

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) 246

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) in weiteren Untersuchungen, mit dem zu bewertenden Arzneimittel 248

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200363 - Part B 249

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS) 250

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312 251

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 204471 (OSMO) 251

Tabelle 4-116: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) 254

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A 256

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part B 258

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS) 259

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 204471 (OSMO) 261

Tabelle 4-122: Operationalisierung von SGRQ Responder 264

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264

Tabelle 4-124: Ergebnisse für SGRQ Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO) 266

Tabelle 4-125: Operationalisierung von ACQ-5 Responder 267
Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-5 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269
Tabelle 4-127: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A 270
Tabelle 4-128: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 – Part B 271
Tabelle 4-129: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MEA115661 (COSMOS) 271
Tabelle 4-130: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 201312 272
Tabelle 4-131: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO) 272
Tabelle 4-132: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 274
Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275
Tabelle 4-134: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A 276
Tabelle 4-135: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part B 277
Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS) 277
Tabelle 4-137: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312 278
Tabelle 4-138: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO) 278
Tabelle 4-139: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 280
Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 281
Tabelle 4-141: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A 282
Tabelle 4-142: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part B 283
Tabelle 4-143: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS) 283
Tabelle 4-144: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312 284
Tabelle 4-145: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO) 284

Tabelle 4-146: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen ... 286
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 287
Tabelle 4-148: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A ... 288
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200363 - Part B ... 288
Tabelle 4-150: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS) ... 289
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312 ... 289
Tabelle 4-152: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO) ... 290
Tabelle 4-153: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ... 292
Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 294
Tabelle 4-155: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A ... 295
Tabelle 4-156: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part B ... 296
Tabelle 4-157: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS) ... 298
Tabelle 4-158: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312 ... 300
Tabelle 4-159: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO) ... 302
Tabelle 4-160: Effekte bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen ... 306
Tabelle 4-161: Effekte bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen ... 314
Tabelle 4-162: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 322
Tabelle 4-163: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien ... 324
Tabelle 4-164: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT ... 339
Tabelle 4-165: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT ... 339
Tabelle 4-166: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT ... 340

Tabelle 4-167: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach weiteren Untersuchungen 341
Tabelle 4-168: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach weiteren Untersuchungen 341
Tabelle 4-169: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach weiteren Untersuchungen 342
Tabelle 4-170: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach RCT 343
Tabelle 4-171: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach RCT 343
Tabelle 4-172: Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) nach RCT 344
Tabelle 4-173: Suche im Studienregister PharmNet.Bund nach RCT 344
Tabelle 4-174: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach weiteren Untersuchungen . 344
Tabelle 4-175: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) nach weiteren Untersuchungen 344
Tabelle 4-176: Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) nach weiteren Untersuchungen 345
Tabelle 4-177: Suche im Studienregister PharmNet.Bund nach weiteren Untersuchungen .. 345
Tabelle 4-178: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT 347
Tabelle 4-179: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen 350
Tabelle 4-180: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT 352
Tabelle 4-181: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT 356
Tabelle 4-182: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT 361
Tabelle 4-183: Liste der im Studienregister PharmNet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT 368
Tabelle 4-184: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen 371
Tabelle 4-185: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen 375
Tabelle 4-186: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen 379
Tabelle 4-187: Liste der im Studienregister PharmNet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen 387
Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115575 (SIRIUS) . 389

Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115588 (MENSA) 404
Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 200862 (MUSCA) 418
Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 200363 433
Tabelle 4-192 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115661 (COSMOS) 446
Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 201312 455
Tabelle 4-194 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 204471 (OSMO) 463
Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115575 (SIRIUS) 472
Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115588 (MENSA) 487
Tabelle 4-197 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 200862 (MUSCA) 501
Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 200363 517
Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115661 (COSMOS) 529
Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 201312 541
Tabelle 4-201 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 204471 (OSMO) 553

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Übersicht der im Dossier verwendeten Studien 24

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Abbildung 3: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie MEA115575 (SIRIUS) für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J-Population ([52]GSK, 2014) 84

Abbildung 4: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie MEA115588 (MENSA) für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J-Population ([54]GSK, 2014) 85

Abbildung 5: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie 200862 (MUSCA) für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J-Population ([56]GSK, 2016) 86

Abbildung 6: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie 200862 (MUSCA) für die Safety-EVI-E und Safety-EVI-J-Population ([56]GSK, 2016;[58]GSK, 2018) 86

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-E-Population – MEA115575 (SIRIUS) ([59]GSK, 2018, Figure 20.02) 121

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-J-Population – MEA115575 (SIRIUS) ([59]GSK, 2018, Figure 20.01) 122

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-E-Population – MEA115588 (MENSA) ([60]GSK, 2018, Figure 20.02) 123

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-J-Population – MEA115588 (MENSA) ([60]GSK, 2018, Figure 20.01) 124

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-E-Population – 200862 (MUSCA) ([58]GSK, 2018, Figure 20.02) 125

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-J-Population – 200862 (MUSCA) ([58]GSK, 2018, Figure 20.01) 126

Abbildung 13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198

Abbildung 14: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie 200363 für die ITT-EVI-K Population ([82]GSK, 2018) 212

Abbildung 15: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie MEA115661 (COSMOS) für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J Population ([83]GSK, 2015) 214

Abbildung 16: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie 201312 für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J Population ([85]GSK, 2018) 214

Abbildung 17: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie 204471 (OSMO) für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J Population ([86]GSK, 2017) 215

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-K-Population – 200363 - Part A ([88]GSK, 2018Figure 2.01) 257

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-K-Population – 200363 - Part B ([89]GSK, 2018, Figure 2.01) 258

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-E-Population – MEA115661 (COSMOS) ([90]GSK, 2018, Figure 20.02) 260
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-J-Population – MEA115661 (COSMOS) ([90]GSK, 2018, Figure 20.01) 260
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-E-Population – 204471 (OSMO) ([92]GSK, 2018, Figure 20.02) 262
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-J-Population – 204471 (OSMO) ([92]GSK, 2018, Figure 20.01) 262

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASUI	Asthma Symptom Utility Index
AT	As Treated
AUC	Area Under the Curve
BDI-II	Beck Depression Inventory II
BMI	Body Mass Index
C-ACT	Childhood Asthma Control Test (Asthmakontrolltest für Kinder)
CEC	Clinical Endpoint Committee
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
C_{max}	Maximum Concentration
CPMS	Clinical Pharmacology Modelling and Simulation
CPSR	Clinical pharmacology 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))
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
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
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICS	Inhalative Kortikosteroide
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G1
i.m.	Intramuskulär
ITT	Intention to treat Population
ITT-EVI-E	Intention to treat-Evidenz-Erwachsene
ITT-EVI-J	Intention to treat-Evidenz-Jugendliche
ITT-EVI-K	Intention to treat-Evidenz-Kinder
i.v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta-2-agonists (Langwirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LFT	Leberfunktionstest
mcg	Mikrogramm
mcl	Mikroliter
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
mITT	modified Intention to treat
ml	Milliliter
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 berechnet
NBB	Nicht berechenbar
NE	Nicht erhoben
NZ	Nicht zutreffend
OCS	Orale Kortikosteroide
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 Expiratory Flow (maximale Atemstromstärke)
PK	Pharmakokinetik
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
RAP	Research and Analysis Plan
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch

SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SIRIUS	The SteroId ReductIon with MepolizUmab Study, Phase-III-Studie MEA115575
SNOT-22	Sino-nasal Outcome Test-22
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
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 für die Therapie bei Jugendlichen im Alter von ≥12 Jahren und Erwachsenen synonym verwendet. Des Weiteren werden Mepolizumab (40 mg), Mepolizumab 40 mg s.c. und Mepolizumab für die Therapie bei Kindern im Alter von ≥6 und <12 Jahren synonym verwendet.

Auf die kompletten chemischen Bezeichnungen wie z.B. Tiotropiumbromid-Monohydrat wird im Allgemeinen verzichtet und nur die Namen der Wirkstoffe wie z.B. Tiotropium verwendet.

Innerhalb des Dossiers werden 3 verschiedene Populationsbezeichnungen unterschieden.

Die Population der Erwachsenen über 18 Jahren, die der ITT-Population angehören beziehungsweise entsprechen, wird in den folgenden Abschnitten als Population ITT-EVI-E bezeichnet.

Die Population der Jugendlichen im Alter von ≥12 und <18 Jahren, die der ITT-Population angehören beziehungsweise entsprechen, wird in den folgenden Abschnitten als Population ITT-EVI-J bezeichnet.

Die Population der Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren, die der ITT-Population angehören, wird in den folgenden Abschnitten als Population ITT-EVI-K bezeichnet.

Die Population der Erwachsenen über 18 Jahren, die der Safety-Population angehören beziehungsweise entsprechen, wird in den folgenden Abschnitten als Population Safety-EVI-E bezeichnet.

Die Population der Jugendlichen im Alter von ≥12 und <18 Jahren, die der Safety-Population angehören beziehungsweise entsprechen, wird in den folgenden Abschnitten als Population Safety-EVI-J bezeichnet.

In Ergänzung zu der in der Dossiervorlage z.B. im Abschnitt 4.2.5.2 verwendeten 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 (Pfeifen, Atemnot, Brustenge, ggf. Husten) und eine variable Limitation des exspiratorischen Atemflusses charakterisiert ist. Diese grundlegende Symptomatik ist über alle Altersgruppen hinweg identisch ([1]GINA, 2018;[2]Buhl, et al., 2017). Die Mehrheit der Patienten kann durch die derzeit verfügbare Therapie gut behandelt werden. Ein kleiner Prozentsatz (5-10%) der Gesamtpopulation (Erwachsene, Kinder und Jugendliche) 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]GINA, 2018;[3]Chung, et al., 2013). Auch wenn schweres eosinophiles Asthma in der pädiatrischen Population selten in Erscheinung tritt, haben Kinder und Jugendliche eine meist höhere Krankheitslast als Erwachsene.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist der Nachweis und die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Mepolizumab bei der Zusatzbehandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥6 Jahren bis <18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).

Bei dem im vorliegenden Dossier zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (Absenkung der Altersgrenze von ≥18 Jahren auf ≥6 Jahren). Der Zusatznutzen von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten wurde bereits im Beschluss des G-BA vom 21.07.2016 ([4]G-BA, 2016) festgestellt und ist nicht unmittelbarer Gegenstand dieses Nutzendossiers, er stellt jedoch die Basis für einen Evidenztransfer des Zusatznutzens von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche im Alter von ≥6 Jahren bis <18 Jahren (jeweils mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma) dar.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet („Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten, sowie Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren“) hat der G-BA in der Beratung am 16.11.2017 ([5]G-BA, 2017) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥6 Jahren bis <18 Jahren bestimmt:

„Eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- *der mitteldosierten inhalativen Corticosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) auf hochdosierte ICS und LABA oder*
- *bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS[a] oder*
- *ggf. der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit OCS[a,b]*

[a] *Orale Corticosteroide (OCS) sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft überschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.*

[b] *Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen – sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.“*

Datenquellen

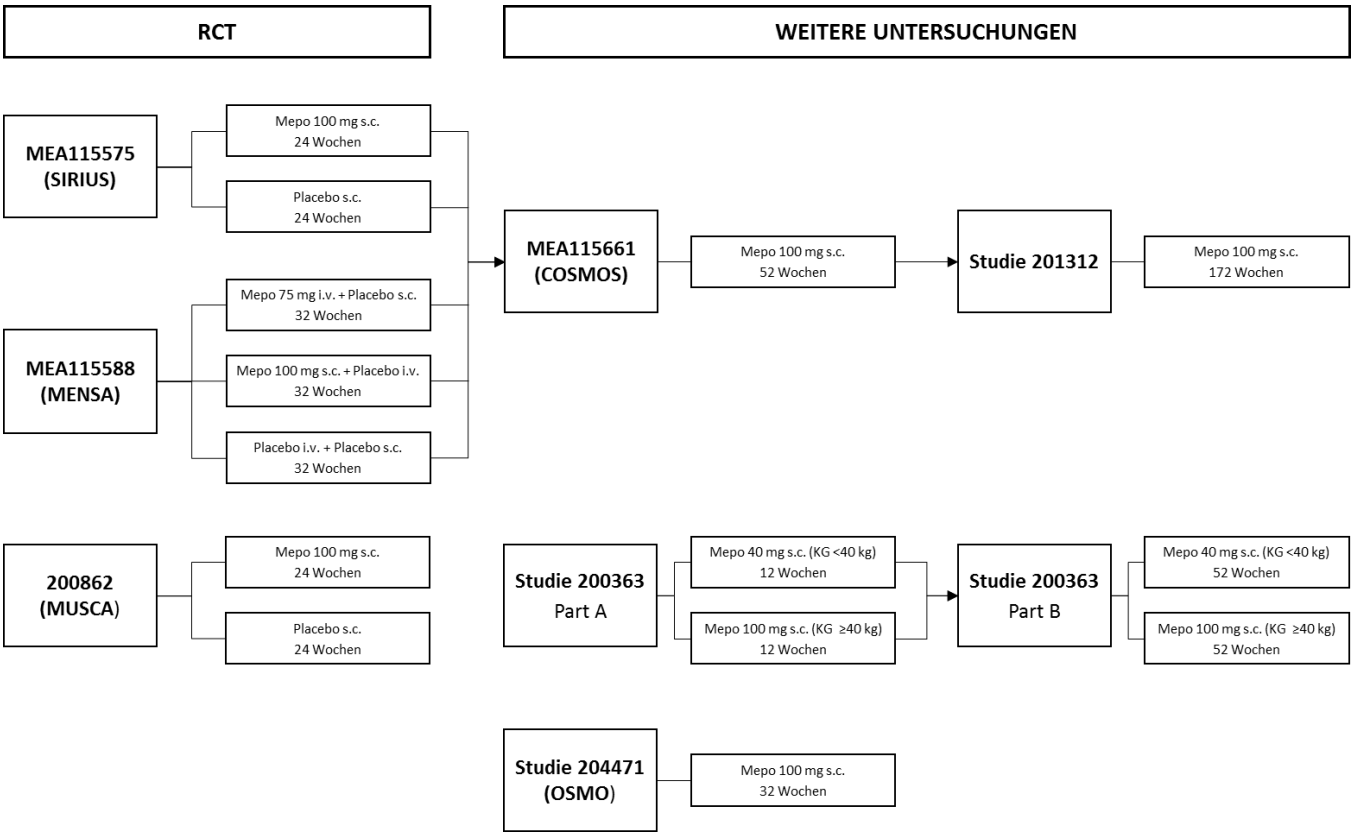
Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wird die verfügbare, relevante Evidenz herangezogen. Im vorliegenden Dossier besteht diese Evidenz aus den randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studien MEA115588 (MENSA), MEA115575 (SIRIUS), 200862 (MUSCA) sowie den einarmigen, interventionellen Studien 200363, MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO), die als weitere Untersuchungen für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Bei den Studien MEA115588 (MENSA), MEA115575 (SIRIUS) und 200862 (MUSCA) handelt sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien, die einen direkten Vergleich zur ZVT für die Gesamtpopulation beinhalten. Ein Großteil der in diesen Studien eingeschlossenen Patienten sind Erwachsene, zudem wurden wenige Jugendliche Patienten im Alter von ≥12 bis <18 Jahren eingeschlossen. Im Rahmen der Nutzenbewertung sollen die Effekte von Mepolizumab in der Population der Jugendlichen denen der Population der Erwachsenen gegenübergestellt werden und dadurch eine Vergleichbarkeit bzw. eine Übertragung von Evidenz abgeleitet werden.

Bei den Studien MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) handelt es sich um einarmige, interventionelle, klinische Studien mit Mepolizumab, bei denen auch Jugendliche im Alter von ≥12 bis <18 Jahren eingeschlossen wurden. Bei MEA115661 (COSMOS) handelt es sich um eine Follow-Up Studie von MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS). Die Studie 201312 ist wiederum eine Follow-Up Studie der MEA115661 (COSMOS).

Bei der Studie 200363 handelt es sich um eine einarmige, interventionelle, klinische Studie mit Mepolizumab, die in Part A (PK/PD) und Part B (Langzeit-Sicherheit) unterteilt ist. In dieser Studie sind ausschließlich Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren eingeschlossen.

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.



Die Studienmedikation, Mepolizumab und Placebo, wurde jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT gegeben

Abbildung 1: Übersicht der im Dossier verwendeten Studien

Die Anzahl der im Dossier eingeschlossenen Populationen der Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern stellt sich wie folgt dar:

Tabelle 4-1: Patientenzahlen in den ausgewählten Studien

Studie	**Erwachsene (ITT-EVI-E)**		**Jugendliche (ITT-EVI-J)**		**Kinder (ITT-EVI-K)**	
	Mepolizumab	Placebo	Mepolizumab	Placebo	Mepolizumab	Placebo
MEA115575 (SIRIUS)	N=67	N=66	N=2	N=0	-	-
MEA115588 (MENSA)	N=187	N=182	N=7	N=9	-	-
200862 (MUSCA)	N=268	N=274	N=6	N=3	-	-
200363	-	-	-	-	Part A N=26 (Part B N=16)	-
MEA115661[1] **(COSMOS)**	N=628	-	N=23	-	-	-
201312[2]	N=333	-	N=6	-	-	-
204471 (OSMO)	N=143	-	N=2	-	-	-
Gesamt	**N=1626**	**N=522**	**N=46**	**N=12**	**N=26 (16)**	**N=0**

Die Studienmedikation, Mepolizumab und Placebo, wurde jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT gegeben

1: beinhaltet Patienten aus allen Behandlungsarmen der MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS)

2: beinhaltet Patienten aus MEA115661 (COSMOS)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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 in der Zielpopulation im Alter von ≥6 und <18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma eingeschlossen haben.

Für die Bewertung waren Studien, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (aus den Kategorien Morbidität, Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) untersuchen, 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 und den Evidenztransfer 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 und den Evidenztransfer 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

Evidenztransfer

Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe ([6]EP, 2001). Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung, auch für diese Gruppe geprüfte Arzneimittel mit einer hohen Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zu entwickeln. Der therapeutische Bedarf an hochwirksamen Medikamenten zur Behandlung von schwerem refraktärem eosinophilem Asthma ist insbesondere für Kinder sehr hoch. 5% ([7]Bossley, et al., 2012) der pädiatrischen Asthma-Patienten leiden an schwerem Asthma. Diese Kinder können in der Regel kein normales Leben führen und sind auf Grund von persistierenden Symptomen und häufigen Exazerbationen in ihrer Lebensqualität massiv eingeschränkt ([1]GINA, 2018). Auch wenn schweres eosinophiles Asthma in der pädiatrischen Population selten in Erscheinung tritt, haben Kinder und Jugendliche eine mindestens so hohe Krankheitslast wie Erwachsene. In einer Analyse eines amerikanischen, wissenschaftlichen Programms zu schwerem Asthma, zeigen sich für Kinder und Jugendliche im Vergleich zu Erwachsenen deutlich höhere Zahlen für Krankenhausaufenthalte und Besuche der Notfallambulanz ([8]Phipatanakul, et al., 2017). Daher besteht in dieser Gruppe ein hohes Risiko für einen ungünstigen, schwerwiegenden Verlauf der Erkrankung. Diese Patienten sind neben der Therapie mit hochdosierten ICS und weiterer Asthmakontrollmedikation häufig der wiederholten intermittierenden oder langfristigen Dauermedikation mit systemischen Kortikosteroiden (oral, i.v., i.m.) ausgesetzt. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen kann eine dauerhafte Behandlung mit oralen Kortikosteroiden zusätzlich zu den von Erwachsenen bekannten Nebenwirkungen (z.B. erhöhtes Frakturrisiko, Hyperglykämie, Erbrechen, Verhaltens- und Schlafstörungen, und in Ausnahmefällen auch eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen ([9]Aljebab, et al., 2016)) auch zu einer Beeinträchtigung des Wachstums führen ([10]Manson, et al., 2009;[11]Kamada, et al., 1995).

Um den Besonderheiten der Kinderpopulation Rechnung zu tragen und jegliche Verzögerung in der Entwicklung neuer Therapieoptionen für diese Patientengruppe zu vermeiden, sollten gemäß International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline und EG-Verordnung 1901/2006 neue und verbesserte Therapieoptionen auf Basis von ethisch vertretbaren und qualitativ hochwertigen Forschungsarbeiten entwickelt werden, jedoch ohne die pädiatrische Bevölkerungsgruppe unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen ([12]EMA, 2001;[13]EP, 2006). Hier bedarf es einer Abwägung zwischen der Zumutbarkeit einer Wirksamkeitsstudie an Kindern einerseits, insbesondere aufgrund ethischer und operativer Gesichtspunkte, und einem möglichen signifikanten Erkenntnisgewinn andererseits ([14]Lehmann, et al., 2009).

In diesem Zusammenhang wurden drei wesentliche Kriterien für die Erwachsenen- und Kinder/Jugendlichen-Population überprüft ([15]EMA, 2013):

- Ähnlichkeit des Wirkmechanismus
- Ähnlichkeit des Erkrankungsbildes
- Ähnlichkeit der Wirksamkeit und Sicherheit

Ähnlichkeit des Wirkmechanismus

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, welcher spezifisch humanes Interleukin-5 (IL-5) bindet. Durch die Bindung an IL-5 verhindert Mepolizumab die Bindung von IL-5 an die alpha-Kette des IL-5 Rezeptorkomplexes, der auf der Zelloberfläche von Eosinophilen exprimiert wird. Dadurch wird die IL-5 Signaltransduktion und in der Folge die Überexpression peripherer eosinophiler Granulozyten im Blut und Gewebe verhindert ([16]Walford, et al., 2014). Eosinophilie gilt als valides Surrogat für den Grad der Asthmainflammation ([17]Prussin, et al., 2003;[18]Adamko, et al., 2005). Dieser grundlegende pathophysiologische Mechanismus wurde ebenfalls bei pädiatrischen Patienten mit schwerem Asthma bestätigt. Subgruppen von pädiatrischen Patienten mit schwerem Asthma zeigen zusätzlich zu atopischen Erkrankungen erhöhte Eosinophilenzahlen im peripheren Blut ([19]Fitzpatrick, et al., 2011;[20]Fitzpatrick, et al., 2012).

Die Regulation eosinophiler Granulozyten erfolgt maßgeblich durch einzelne Interleukine, wobei IL-5 die wohl bedeutendsten Auswirkungen auf Wachstum, Aktivierung, Differenzierung, Rekrutierung und Überleben eosinophiler Granulozyten hat ([21]Robinson, et al., 1992;[22]Busse, et al., 2010;[23]Dente, et al., 2010;[24]Xu, et al., 2007;[25]Dente, et al., 2006;[26]Hogan, et al., 1997;[27]Campbell, et al., 1987). Die Reduktion der im peripheren Blut befindlichen eosinophilen Granulozyten bzw. die Hemmung der Mobilisierung und Aktivierung eben dieser durch den Anti-IL5-Antikörper ist ein effektiver Ansatz zur Therapie des schweren eosinophilen Asthmas, nicht zuletzt da die Anzahl von Bluteosinophilen als Risikofaktor für Exazerbationen angesehen werden ([1]GINA, 2018;[2]Buhl, et al., 2017;[28]Zeiger, et al., 2014;[29]Price, et al., 2016;[30]Suruki, et al., 2017). Sowohl am Menschen als auch an Tieren wurde eine Korrelation zwischen der i.v. verabreichten Menge von Mepolizumab und der Reduktion der Bluteosinophilenzahl beobachtet ([31]Hart, et al., 2001;[32]GSK, 2014). In den pivotalen Mepolizumab-Studien konnte bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren unter anderem die Exazerbationsrate, ein häufig auftretendes Ereignis bei Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, gesenkt werden.

Ähnlichkeit des Erkrankungsbildes

Erwachsene und pädiatrische Patienten (≥6 Jahre) mit persistierendem eosinophilem Asthma zeigen viele identische pathologische und histologische Charakteristiken. Diese können eine Degeneration der bronchialen Epithelzellen, Ödeme in der Bronchialschleimhaut und eosinophile Infiltrate umfassen ([33]Frigas, et al., 1986;[34]Obase, et al., 2003). Auch Umbauvorgänge der Atemwege wurden bei Kindern und Jugendlichen beobachtet ([35]Holgate,

et al., 2010;[36]de Blic, et al., 2005). Die grundlegende Symptomatik (Pfeifen, Atemnot, Brustenge, ggf. Husten) ist über alle Altersgruppen hinweg identisch ([1]GINA, 2018;[2]Buhl, et al., 2017). Das Erkrankungsbild unterscheidet sich somit nicht zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen.

Ähnlichkeit der Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinischen Daten aus den Mepolizumab-Studien für Erwachsene mit schwerem eosinophilem Asthma werden sowohl für Erwachsene als auch für Kinder als relevant erachtet, da unabhängig vom Alter einheitliche Eignungskriterien angewandt wurden (Erforderlichkeit einer Exazerbationsanamnese und ICS-Behandlung gemäß GINA Stufe 4/5).

In der pivotalen MENSA-Studie war der primäre Endpunkt für Erwachsene mit schwerem Asthma die Häufigkeit klinisch bedeutsamer Asthma-Exazerbationen. Auch bei pädiatrischen Patienten ist die Reduktion von Asthma-Exazerbationen ein wichtiges klinisches Ziel. Patienten, die Exazerbationen hatten, insbesondere mit stationärer Aufnahme, werden als unzureichend kontrolliert erachtet und sollten für eine Behandlungseskalation in Betracht gezogen werden. Die Behandlung von Exazerbationen erfordert sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten systemische Kortikosteroide. Diese Behandlung gibt insbesondere bei der noch im Wachstum befindlichen pädiatrischen Population Anlass zu Bedenken.

Die Sicherheitsendpunkte, einschließlich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse, die im Studienprogramm für Erwachsene und Jugendliche mit schwerem eosinophilem Asthma erhoben wurden, werden für die pädiatrische Population als relevant erachtet. Die in der pädiatrischen Studie 200363 erhobenen Sicherheitsendpunkte stimmten mit jenen, die im Studienprogramm für Erwachsene und Jugendliche erhoben wurden, überein. Aufgrund der Ähnlichkeit des Sicherheitsprofils von Mepolizumab im Vergleich zu Placebo in den Studien an Erwachsenen/Jugendlichen mit schwerem Asthma und der unspezifischen Clearance-Wege für Mepolizumab ist die Extrapolation der Sicherheitsdaten aus dem Programm für Erwachsene/Jugendliche auf pädiatrische Patienten durchführbar.

Weitere Einzelheiten zur Vergleichbarkeit der Effekte bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten sind für die ausgewählten Studien im Abschnitt „Zusammenfassung der Ergebnisse“ aufgeführt.

Vergleich der demographischen und Erkrankungsmerkmale bei pädiatrischen/jugendlichen und erwachsenen Patienten in den im Dossier verwendeten Studien

Im Rahmen des Dossiers zur Indikationserweiterung von Mepolizumab auf Patienten ab 6 Jahren wurden Daten verglichen, die für eine Ähnlichkeit des schweren Asthmas, genauer gesagt des schweren eosinophilen Asthmas, bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten sprechen. In Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen wurden zu Behandlungsbeginn viele ähnliche Marker beobachtet wie bei Kindern von ≥6 bis <12 Jahren, die an der pädiatrischen Studie 200363 teilnahmen.

Das Geschlechterverhältnis ist zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen in allen Studien vergleichbar und relativ ausgewogen zwischen den Geschlechtern. Nur die Studie 200363 weist

mit 23% in Part A bzw. 25% in Part B einen geringeren Anteil an weiblichen Teilnehmern auf. Der BMI der Teilnehmer ist unter den Jugendlichen etwas geringer im Vergleich zu den erwachsenen Teilnehmern der jeweiligen Studie.

Bei allen Populationen war in den vorangegangenen 12 Monaten eine ähnliche Anzahl an Exazerbationen aufgetreten. Auch die regelmäßige OCS-Anwendung war in den verschiedenen Studien ähnlich und repräsentativ für unkontrollierte Patienten, die eine Behandlung gemäß GINA Stufe 4 und 5 erhielten. Der OCS-Wert zu Baseline ist bei den Kindern und Jugendlichen der ausgewählten Studien etwas höher als bei den Erwachsenen.

Die spirometrischen Ergebnisse bei Kindern, auch jenen mit schwerem Asthma, liegen oft innerhalb der Normbereiche. Die an der Studie 200363 teilnehmenden Kinder waren hier keine Ausnahme und zeigten eine nahezu normale FEV_1. Auch die FEV_1-Werte der Jugendlichen sind näher am Normwert, als die der Erwachsenen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der demographischen Merkmale

	MEA115575 (SIRIUS)		**MEA115588 (MENSA)**		**200862 (MUSCA)**	
	Erwachsene ITT-EVI-E	**Jugendliche ITT-EVI-J**	**Erwachsene ITT-EVI-E**	**Jugendliche ITT-EVI-J**	**Erwachsene ITT-EVI-E**	**Jugendliche ITT-EVI-J**
N	133	2	369	16	542	9
Weiblich, n (%)	73 (55)	1 (50)	214 (58)	9 (56)	319 (59)	6 (67)
Region: Europa, n (%)	97 (73)	1 (50)	176 (48)	5 (31)	304 (56)	4 (44)
BMI	28,67 (6,026)	28,33 (6,421)	28,05 (5,887)	22,48 (3,444)	28,27 (6,264)	23,92 (11,787)
Dauer der Asthmaerkrankung, MW (SD) / Alter, MW(SD)	18,8 (13,22) / 50,4 (11,71)	15,0 (0,00) / 16,0 (0,00)	19,9 (13,33) / 51,7 (12,63)	9,9 (3,82) / 14,6 (1,78)	19,6 (14,89) / 51,6 (12,77)	11,2 (2,91) / 14,2 (1,79)
Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten, Mittelwert (SD)	3,1 (3,11)	5,0 (1,41)	3,7 (2,72)	4,4 (3,29)	2,7 (1,54)	3,4 (1,94)
Eosinophilenzahl im Blut, ≥150 Zellen/mcl bei Screening [1], n (%)	119 (89)	2 (100)	309 (84)	13 (81)	465 (86)	9 (100)
Regelmäßiger OCS-Gebrauch zu Baseline, n (%)	133 (100)*	2 (100)*	94 (25)*	1 (6)*	131 (24)	0
OCS- Wert zu Baseline MW (SD)	12,8 (6,77)	10,0 (0,00)	13,6 (12,94)	25,0 (NB)	13,0 (10,84)	NBB
FEV1, % Sollwert (Pre-Bronchodilatator), Mittelwert (SD) zu Baseline	58,5 (17,66)	76,2 (20,71)	59,8 (17,21)	83,6 (18,14)	58,3 (15,90)	78,5 (11,83)

[1] Bei der Studie Sirius Erreichung der ≥ 150 Zellen/µl zwischen Visite 1 und 3
NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnung
Detailliertere Angaben zur Demographie und Quellen sind in Modul 4.3.1 sowie 4.3.2 angegeben

	200363		**MEA115661 (COSMOS)**		**201312**		**204471 (OSMO)**	
	Part A: Kinder ITT-EVI-K	**Part B: Kinder ITT-EVI-K**	**Erwachsene ITT-EVI-E**	**Jugendliche ITT-EVI-J)**	**Erwachsene ITT-EVI-E**	**Jugendliche ITT-EVI-J)**	**Erwachsene ITT-EVI-E**	**Jugendliche ITT-EVI-J)**
N	26	16	628	23	333	6	143	2
Weiblich, n (%)	6 (23)	4 (25)	348 (55)	12 (52)	174 (52)	4 (67)	85 (59)	1 (50)
Region: Europa, n (%)	16 (62)	9 (56)	330 (53)	5 (22)	194 (58)	0	69 (48)	0
BMI	16,11 (1,690)	16,11 (1,309)	28,23 (5,785)	22,20 (4,508)	28,28 (5,951)	19,89 (2,002)	30,23 (6,256)	29,65 (9,969)
Dauer der Asthmaerkrankung, MW (SD) / Alter, MW(SD)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	25,8 (16,83)/ 54,1 (13,16)	11,5 (7,78) / 15,5 (2,12)
Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten, Mittelwert (SD)	4,1 (3,19)	2,9 (1,24)	NE	NE	NE	NE	3,3 (2,66)	2,0 (0,0)
Eosinophilenzahl im Blut, ≥150 Zellen/mcl bei Screening, n (%)	20 (77)	NE	NE	NE	NE	NE	124 (87)	1 (50)
Regelmäßiger OCS-Gebrauch zu Baseline, n (%)	6 (23)	NE	NE	NE	NE	NE	35 (24)	0
OCS- Wert zu Baseline MW (SD)	14,2 (12,42)	NE	NE	NE	NE	NE	13,4 (9,48)	NBB
FEV1, % Sollwert (Pre-Bronchodilatator), Mittelwert (SD) zu Baseline	88,7 (16,93)	NE	65,0 (18,33)	86,5 (18,97)	63,2 (17,73)	91,8 (24,99)	59,2 (17,76)	84,7 (17,01)

*Eigene Berechnung, NBB=Nicht berechenbar; NE=nicht erhoben
Detailliertere Angaben zur Demographie und Quellen sind in Modul 4.3.1 sowie 4.3.2angegeben

Zusammenfassung der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte

Mit Beschluss vom 21. Juli 2016 hat der G-BA für das Anwendungsgebiet „Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten“ folgenden Zusatznutzen von Mepolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt:

a) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden:

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden:

   Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen für die Population b) basierte dabei auf dem Endpunkt „Reduktion der OCS-Dosis“. Hier zeigte sich für den Endpunkt „OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag“ in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ein statistisch signifikanter Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo (RR 1,71 [95% KI: 1,13; 2,58]; p=0,008). Des Weiteren stellte der G-BA folgendes fest ([37]G-BA, 2016):

„Im Rahmen der Reduktion der OCS-Dosis konnte in der SIRIUS-Studie die Jahresrate der Exazerbationen in beiden Studienarmen reduziert werden. Dabei verminderte sich die Exazerbationsrate nach der 24-wöchigen Behandlungszeit im Mepolizumab-Arm von 3,310 auf 2,14. Die Gesamtraten der Exazerbationen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo (RR 0,60 [95% KI: 0,44; 0,84]; p=0,002). 10 auf 1,41 und im Kontrollarm von 2,8. Da das Ziel der SIRIUS-Studie eine Dosisreduktion der oralen Corticosteroide war und die Asthma-Symptomatik für die Steuerung der OCS-Dosisreduktion herangezogen wurde, können die Ergebnisse zu den Endpunkten „Klinisch signifikante Exazerbationen“, „Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikation“ und „Asthma-Symptomscore“ nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Im Rahmen der G-BA-Beratung zur Indikationserweiterung von Mepolizumab auf Kinder und Jugendliche stellt der G-BA darüber hinaus folgendes fest: „*Der G-BA sei jedoch bei zukünftigen Studien insbesondere an einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte/Symptome, wie beispielsweise der Exazerbationsrate, interessiert.“*. Daher werden im Folgenden die Endpunkte zur OCS-Reduktion (Reduktion auf Werte ≤5 mg/Tag, Reduktion auf 0 mg/Tag), sowie zur Exazerbationsrate (Anteil, Jahresrate) hervorgehoben.

In der für dieses Dossier herangezogenen (und oben im Detail beschriebenen) SIRIUS-Population zeigt sich für die erwachsenen Patienten beim Endpunkt „OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag“ ein vergleichbares Bild wie in der Population, die zum Zusatznutzen von

Mepolizumab bei Erwachsenen führte: Unter Placebo wurden jeweils 32% Responder beobachtet, während unter Mepolizumab jeweils 55% Responder beobachtet wurden, das zugehörige Relative Risiko für die Population, die zum Zusatznutzen von Mepolizumab führte, lag bei 1,71, mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,13 – 2,58 und einem p-Wert von 0,008. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die relevanten Endpunkte OCS-Reduktion und Exazerbationen für die sieben Studien dargestellt – getrennt nach Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen.

Tabelle 4-3: Effekte bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen

Endpunkt	**Studie**	**Erwachsene** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E		**Jugendliche / Kinder** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J	
Morbidität					
OCS-Reduktion[1]					
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf ≤5 mg/Tag, %, (95%-KI (%))	**MEA115575 (SIRIUS)**	Mepolizumab (n=67) Placebo (n=66)	55 (42,6; 67,4) 32 (20,9; 44,4)	Mepolizumab (n=2) Placebo (n=0)	0 (0,0; 84,2) NBB
	200363	NZ		Part A-Mepolizumab (n=6) Part B -Mepolizumab (n=1)	17 (0,4; 64,1) 0 (0,0; 97,5)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=124)	57 (48,1;66,1)	Mepolizumab (n=2)	50 (1,3; 98,7)
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 0 mg/Tag, %, (95%-KI (%))	**MEA115575 (SIRIUS)**	Mepolizumab (n=67) Placebo (n=66)	15 (7,4; 25,7) 8 (2,5; 16,8)	Mepolizumab (n=2) Placebo (n=0)	0 (0,0; 84,2) NBB
	200363	NZ		Part A -Mepolizumab (n=6) Part B -Mepolizumab (n=1)	0 (0,0; 45,9) 0 (0,0; 97,5)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=124)	27 (19,8; 36,2)	Mepolizumab (n=2)	0 (0,0; 84,2)

Endpunkt	**Studie**	**Erwachsene** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E		**Jugendliche / Kinder** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J	
Morbidität					
Klinisch signifikante Exazerbationen					
Asthma Exazerbationen (Anteil) Anteil der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation in % (95%-KI (%))	**MEA115575 (SIRIUS)**	Mepolizumab (n=67) Placebo (n=66)	42 (29,8; 54,5) 68 (55,6; 79,1)	Mepolizumab (n=2) Placebo (n=0)	50 (1,3; 98,7) NBB
	MEA115588 (MENSA)	Mepolizumab (n=187) Placebo (n=182)	34 (27,5; 41,5) 56 (48,5; 63,4)	Mepolizumab (n=7) Placebo (n=9)	0 (0,0; 41,0)* 33 (7,5; 70,1)
	200862 (MUSCA)	Mepolizumab (n=268) Placebo (n=274)	21 (16,2; 26,3) 41 (35,0; 47,0)	Mepolizumab (n=6) Placebo (n=3)	17 (0,4; 64,1) 33 (0,8; 90,6)
	200363	NZ		Part A -Mepolizumab (n=26) Part B -Mepolizumab (n=16)	31 (14,3; 51,8) 50 (24,7; 75,3)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=628)	48 (44,1; 52,1)	Mepolizumab (n=23)	39 (19,7; 61,5)
	201312	Mepolizumab (n=333)	63 (57,6; 68,3)	Mepolizumab (n=6)	83 (35,9; 99,6)
	204471 (OSMO)	Mepolizumab (n=143)	41 (33,1; 49,8)	Mepolizumab (n=2)	50 (1,3; 98,7)

Endpunkt	**Studie**	**Erwachsene** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E		**Jugendliche / Kinder** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J	
Morbidität					
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) Jahresrate der klinisch signifikanten Exazerbationen (95%-KI)	**MEA115575 (SIRIUS)**	Mepolizumab (n=67) Placebo (n=66)	1,41 (1,04; 1,90) 2,11 (1,65; 2,69)	Mepolizumab (n=2) Placebo (n=0)	NBB NBB
	MEA115588 (MENSA)	Mepolizumab (n=187) Placebo (n=182)	0,84 (0,66; 1,06) 1,76 (1,45; 2,14)	Mepolizumab (n=7) Placebo (n=9)	0 (0,0; 0,0) 1,07 (0,32; 3,63)
	200862 (MUSCA)	Mepolizumab (n=268) Placebo (n=274)	0,51 (0,39; 0,66) 1,22 (1,01; 1,46)	Mepolizumab (n=6) Placebo (n=3)	0,35 (0,05; 2,51) 0,71 (0,10; 5,03)
	200363	NZ		Part B -Mepolizumab (n=16)	0,72 (0,40;1,31)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=628)	0,94 (0,84; 1,05)	Mepolizumab (n=21)	1,25 (0,56; 2,76)
	201312	Mepolizumab (n=333)	0,92 (0,80; 1,05)	Mepolizumab (n=6)	1,56 (0,87; 2,83)
	204471 (OSMO)	Mepolizumab (n=143)	1,14 (0,89,1.46)	Mepolizumab (n=2)	4,37 (0,93; 20,65)

Die Studienmedikation, Mepolizumab und Placebo, wurde jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT gegeben

[1]: Endpunkt wurde nicht erhoben in folgenden Studien: MEA115588 (MENSA), 200862 (MUSCA), 201312 (Endpunkt nicht für Jugendliche erhoben), 204471 (OSMO)

NZ=nicht zutreffend; NBB=nicht berechenbar; *Eigene Berechnung

Quellen sowie Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte zu Baseline sind in Kapitel 4.3.1.3 angegeben

Für den Endpunkt OCS-Reduktion (mit seinen beiden Operationalisierungen „≤5 mg/Tag“ und „0 mg/Tag“) zeigt sich Folgendes:

- Es liegen nur wenig Daten für Kinder (n=6) aus der 200363 und Jugendliche (n=2) aus der MEA115575 (SIRIUS), die auch in deren Follow-up Studie MEA115661 (COSMOS) eingeschlossen waren, vor.

- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

- Beim Vergleich zwischen den Erwachsenen aus der Studie MEA115575 (SIRIUS) (auf die der Zusatznutzen zurückzuführen ist) und den Kindern bzw. Jugendlichen aus den anderen beiden Studien sind ebenfalls ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

Für den Endpunkt Klinisch signifikante Exazerbationen (mit seinen beiden Operationalisierungen „Anteil klinisch signifikanter Exazerbationen“ und „Jahresrate klinisch signifikanter Exazerbationen“) zeigt sich Folgendes:

- Im Vergleich zum Endpunkt OCS-Reduktion liegen für diesen Endpunkt mehr Daten für Kinder und Jugendliche aus insgesamt 6 Studien vor.

- In der Population der Studie MEA115575 (SIRIUS), die zum Zusatznutzen von Mepolizumab bei Erwachsenen führte, kam es unter Placebo bei 69% und unter Mepolizumab bei 42% zu Exazerbationen, das zugehörige Relative Risiko lag bei 0,6 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,44 – 0,84 und einem p-Wert von 0,002. Die hier im Dossier minimal abweichenden Werte (68% zu 42% im Vergleich zu 69% zu 42% Exazerbationen) erklären sich durch den Ausschluss eines Patienten mit nicht dokumentierter Vortherapie mit ICS und LABA im Dossier zur Bestimmung des Zusatznutzens bei Erwachsenen. Aufgrund der geringen Anzahl (n=1) wurde jedoch in diesem Dossier auf eine Eingrenzung der Population durch den genannten Ausschlussgrund verzichtet. Dies stellt qualitativ keinen Unterschied bezüglich der Signifikanz der Effekte von Mepolizumab gegenüber dem Vergleichsarm dar.

- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich in fast allen Fällen.

- Beim Vergleich zwischen den Erwachsenen aus der Studie MEA115575 (SIRIUS) (bei denen ein signifikanter Effekt im Erwachsenen-Dossier gezeigt wurde) und den Kindern bzw. Jugendlichen aus den anderen Studien sind ebenfalls ähnliche Effekte

zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich in fast allen Fällen.

- Bei der Studie MEA115588 (MENSA) kam es bei den sieben mit Mepolizumab behandelten Jugendlichen zu keiner klinisch signifikanten Exazerbation.

Weitere Endpunkte:

Für den Endpunkt Mortalität zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Insgesamt ist es zu jeweils einem Todesfall eines Erwachsenen im Kontrollarm der Studie MEA115588 (MENSA) und SIRIUS sowie zu zwei Todesfällen unter den erwachsenen Teilnehmern der Langzeitstudie 201312 gekommen. Es gab keine Todesfälle bei Kindern oder Jugendlichen.
- Es ist von einer Ähnlichkeit des Auftretens von Todesfällen für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥6 und <18 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen auszugehen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Exazerbation (mit der Operationalisierung Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation) zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien außer der Studie 201312 erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Die Konfidenzintervalle zur Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 2 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Für den Endpunkt Asthma Symptom Score zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für die drei RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) erfasst.
- Es zeigt sich in allen Studien eine ähnliche Veränderung zum Ende der Behandlungsdauer im Vergleich zu den Baselinewerten für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Außerdem kann in allen Studien in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung des Asthma-Symptoms-Score erreicht werden. Die Verbesserung ist in allen Studien jeweils im Mepolizumab-Arm stärker. Dies gilt sowohl für die Population der Erwachsenen, als auch bei der der

Jugendlichen. Die Daten zum Asthma Symptom Score sind folglich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Für den Endpunkt Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen aufgrund von Asthmasymptomen) zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für die drei RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) erfasst.
- Bei den RCTs MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) zeigt sich eine ähnliche Veränderung zu den Baselinewerten für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Für alle Patienten in den beiden Studien kann eine Verbesserung des nächtlichen Erwachens auf Grund von Asthma erreicht werden. Die Verbesserung ist in beiden Studien jeweils im Mepolizumab-Arm stärker oder mindestens gleichwertig. Dies gilt sowohl für die Population der Erwachsenen, als auch bei der der Jugendlichen in der MEA115588 (MENSA). In der MEA115575 (SIRIUS) gibt es im Vergleichsarm keine jugendlichen Patienten. Insgesamt sind die Daten zur Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Für den Endpunkt SGRQ Responder zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für die drei RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA), sowie die Studie 204471 (OSMO) erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

Für den Endpunkt ACQ-5 Responder zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

Für den Endpunkt EQ-5D zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für die Studie 200862 (MUSCA) erfasst.
- Es zeigt sich eine ähnliche Veränderung im Vergleich zu den Baselinewerten der EQ-5D VAS Skala für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene im Mepolizumab-Arm. Dies spricht für eine Vergleichbarkeit von Jugendlichen und Erwachsenen unter Behandlung mit Mepolizumab. Die Werte der Veränderung zu

Baseline im Kontrollarm liegen sowohl für Jugendliche als auch Erwachsene unter denen im Mepolizumab-Arm.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der unerwünschten Ereignisse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Innerhalb der Studien MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA), MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) überlappen sich die Konfidenzintervalle zum Anteil der Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. In der 200862 (MUSCA) ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE im Mepolizumab-Arm sowie im Kontrollarm bei Jugendlichen und Erwachsenen jeweils vergleichbar. Insgesamt zeigt sich in beiden Behandlungsarmen für die wenigen eingeschlossenen Jugendliche eine höhere Rate an Patienten mit mindestens einem SUE. In dieser Studie zeigte sich aber auch, für Erwachsene und für Jugendliche, ein jeweils im Behandlungsarm mit Mepolizumab geringerer Anteil von Patienten, die ein SUE erlitten haben. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in der untersuchten Studie.
- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Insgesamt ist bei den Ergebnissen jedoch die kleine Anzahl an Kindern und jugendlichen Patienten und auch die zum Teil geringe Anzahl an beobachteten Ereignissen bei der Beurteilung zu beachten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zwischen Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen konnte in den dargestellten Daten eine Ähnlichkeit des Erkrankungsbildes und eine Ähnlichkeit der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden. Zusammen mit der durch die EMA anerkannten Übertragbarkeit der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Kinder und der Ähnlichkeit des Wirkmechanismus ergibt sich nach Auffassung von GSK analog zum Beschluss für Erwachsene ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Kindern mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma im Alter von ≥6 Jahren bis <18 Jahren.

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.

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es den Zusatznutzen von Mepolizumab bzgl. patientenrelevanter Effekte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten. Die Darstellung und Bewertung basiert auf folgenden Komponenten:

Patientenpopulation

Kinder und Jugendliche im Alter von ≥6 bis <18 Jahren mit schweren refraktärem eosinophilem Asthma.

Der G-BA definierte im Beschluss vom 21.07.2016 über den Zusatznutzen von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten ([4]G-BA, 2016) die zwei Teilpopulationen

a) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden.

b) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden.

Aufgrund des geringen Umfangs an verfügbarer Evidenz wurde jedoch auf eine Aufteilung der Kinder und Jugendlichen nach diesem Schema verzichtet.

Intervention

Mepolizumab 100 mg s.c. für Jugendliche im Alter von ≥12 bis <18 Jahre und Mepolizumab 40 mg s.c. für Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

„Eine patientenindividuelle Therapieeskalation:

- *der mitteldosierten inhalativen Corticosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) auf hochdosierte ICS und LABA oder*
- *bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS[a] oder*
- *ggf. der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit OCS[a,b]*

[a] Orale Corticosteroide (OCS) sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die". Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft Oberschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen.

[b] Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen – sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen.

Endpunkte

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind aus Sicht von GSK patientenrelevant und werden, wenn sie in den jeweiligen Studien erhoben wurden, im Dossier dargestellt:

<u>Mortalität</u>

- Tödliche unerwünschte Ereignisse

<u>Morbidität</u>

- OCS-Reduktion
- Asthma Exazerbationen
- Notfallmedikation
- Asthma Symptom Score

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SGRQ
- ACQ-5
- EQ-5D-VAS

Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In diesem Dossier werden zur Bewertung des Zusatznutzens die Studiendaten von jugendlichen (Alter <18) und erwachsenen Patienten (Alter ≥18) separat deskriptiv ausgewertet und gegenübergestellt, um einen Vergleich der Evidenz zu ermöglichen und den Transfer der Evidenz zu begründen.

Für dichotome Endpunkte wird die Anzahl an Patienten mit einem Ereignis, sowie der prozentuale Anteil dieser Patienten an der jeweiligen Population angegeben. Um Unsicherheiten der ermittelten prozentualen Anteile zu quantifizieren, werden die dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle angegeben, die mit der Clopper-Pearson Methode berechnet werden.

Bei kontinuierlichen Endpunkten wird der Mittelwert, sowie die Standardabweichung als Streuungsmaß angegeben.

Die Jahresraten werden mit dem GLM (Negativ-Binomial) berechnet. Die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses wird mit Kaplan-Meier-Schätzern dargestellt.

Studientyp

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) sowie weitere interventionelle klinische Studien.

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 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

Einschlusskriterien	
E1	**Patientenpopulation:** Kinder und Jugendliche im Alter von ≥6 bis <18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma. Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels Nucala, die für dieses Dossier relevant ist. 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. für Jugendliche im Alter ≥12 bis <18 Jahre; Mepolizumab 40 mg s.c. für Kinder im Alter von ≥6 bis <12 Jahren). Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.

Einschlusskriterien	
E3	**Vergleichstherapie:** Patientenindividuelle Therapieeskalation der mitteldosierten inhalativen Kortikosteroide (ICS) und der langwirksamen Bronchodilatatoren (LABA) auf hochdosierte ICS und LABA oder bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas ggf. Omalizumab zusätzlich zu hochdosierten ICS und LABA und ggf. OCS[a] oder ggf. der mittel- bis hochdosierten ICS und LABA mit OCS[a,b]. [a] Orale Kortikosteroide (OCS) sollten nur kurzzeitig und in der niedrigst-wirksamen Dosis eingesetzt werden. Bei der Behandlung des Asthmas mit OCS ist darauf zu achten, dass die“. Dosierung von OCS die Cushing-Schwelle möglichst nicht dauerhaft Oberschreitet. Eine Behandlung von Exazerbationen ist davon abzugrenzen. [b] Eine Therapie mit OCS ist im Vergleich zu den anderen genannten Wirkstoffen – sofern diese geeignet sind - nicht als zu präferierende Therapieoption anzusehen. Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung ist die vom G-BA bestimmte Zweckmäßige Vergleichstherapie ([5]G-BA, 2017). Falls neben der in Einschlusskriterium E3 definierten Vergleichstherapie abweichende Therapien, die nicht im Einschlusskriterium E3 enthalten sind, verabreicht wurden, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.
E4	**Endpunkte:** Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden 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.

Einschlusskriterien	
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 mindestens 24 Wochen. Begründung: Effekte auf patientenrelevante Endpunkte lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen verlässlich 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.	

Weitere Untersuchungen

Um weitere relevante Evidenz zu finden wird die Suche im oben beschriebenen pädiatrischen Anwendungsgebiet von Mepolizumab ohne Einschränkung des Studientyps ausgeweitet. Dies geschieht mit dem Ziel, die bestverfügbare Evidenz im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Mepolizumab zu finden und um die Bewertung des Zusatznutzens möglichst umfassend vornehmen zu können.

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

Einschlusskriterien	
E1	**Patientenpopulation:** Kinder und Jugendliche im Alter von ≥6 bis <18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma. Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels Nucala, die für dieses Dossier relevant ist. 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. für Jugendliche im Alter ≥12 Jahre; Mepolizumab 40 mg s.c. für Kinder im Alter von ≥6 bis <12 Jahren) Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.
E3	**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.

E4	**Studientyp:** Weitere interventionelle klinische Studien. RCTs werden ausgeschlossen, da diese schon in der ersten Suche berücksichtigt werden.
E5	**Studiendauer:** Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen. Begründung: Effekte auf patientenrelevante Endpunkte lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen verlässlich dokumentieren.
E6	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-E6 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 4.3.2, 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) für die Indikation Asthma wurde am 17.07.2018 eine Literaturrecherche in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase durchgeführt. Diese Suchen nutzen soweit vorhanden Schlagwörter als auch Freitextbegriffe. Es wurden keine Einschränkung vorgenommen.

Für die Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Suchoberfläche Cochrane Library verwendet. Diese Suche nutzt soweit vorhanden Schlagwörter in Form von Medical Terms (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Medline wurde die Suchoberfläche PubMed verwendet. Diese Suche nutzt soweit vorhanden Schlagwörter in Form von Medical Terms (MeSH) als auch Freitextbegriffe.

Für die Datenbank Embase wurde die Suchoberfläche Elsevier Embase verwendet. Diese Suche nutzt sowohl Emtree Terms (Embase subject headings) als auch Freitextbegriffe.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A1 dargestellt.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang 4-A\Anhang-4-A1 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.

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.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A4 sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt.

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Anhang_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank Medline identifiziert wurden.)
- M4A_Embase_Anhang_4-A4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank Embase identifiziert wurden.

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 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)

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

Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B1 dargestellt.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 17.07.2018.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B1sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)
- M4A_PharmNet.Bund_Anhang_4-B1 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank PharmNet.Bund identifiziert wurden.)

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 17.07.2018

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B4 sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt.

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank clinicaltrials.gov identifiziert wurden.)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden.)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)
- M4A_PharmNet.Bund_Anhang_4-B4 (In dieser RIS-Datei sind alle Zitate enthalten, die bei der Suche am 17.07.2018 in der Datenbank PharmNet.Bund identifiziert wurden.)

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 0 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 wurden 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 ein- oder ausgeschlossen.

Weitere Untersuchungen

Die Selektion relevanter Studien für weitere Untersuchungen wurde wie oben unter „Direkt vergleichende Studien“ 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.

Weitere Untersuchungen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde wie oben unter „Direkt vergleichende Studien“ 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 4.3.2, 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-

[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.*

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.

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 unter „Direkt vergleichende Studien“ beschrieben, durchgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 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.

[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 Nutzenbewertung von Mepolizumab erfolgt anhand eines Evidenztransfers. Dieser erlaubt, Erkenntnisse über Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen, womit auch eine Übertragung des Zusatznutzens möglich wird.

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 um die beiden pivotalen Zulassungsstudien MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS), sowie die Studie 200862 (MUSCA) – diese drei Studien stellen den Vergleich von Mepolizumab 100 mg s.c. zur ZVT dar und schließen auch Kinder bzw. Jugendliche mit ein.

Bei der Studie MEA115588 (MENSA) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte klinische Studie mit 32-wöchiger Behandlungszeit. Bei der Studie MEA115575 (SIRIUS) und 200862 (MUSCA) 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) und 200862 (MUSCA) erfolgte die Randomisierung zu einem von zwei Behandlungsarmen (Mepolizumab 100 mg s.c., Placebo).

In der Studie MEA115588 (MENSA) und 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.

In der Studie 200862 (MUSCA) erfolgte die Auswertung für die sogenannte „Modified Intent-to-Treat“ (mITT) Population und die Safety-Population. Diese Population wurde definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich verabreichten Studienmedikation ausgewertet wurden.

Die genannten Populationen (ITT für MEA115588 (MENSA), ITT für MEA115575 (SIRIUS), mITT für 200862 (MUSCA)) sind nach den gleichen Kriterien definiert worden; die Populationen unterscheiden sich somit lediglich in der Bezeichnungsweise.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden jugendliche (Alter <18) und erwachsene Patienten (Alter ≥18) separat ausgewertet um einen Vergleich und Transfer der Evidenz zu ermöglichen.

Weitere Untersuchungen

Neben den direkt vergleichenden Studien, werden für diese Nutzenbewertung weitere, durch die ausgeweitete Recherche identifizierte, Studien herangezogen. Dabei handelt es sich um die einarmigen, interventionellen, klinischen Studien MEA115661 (COSMOS), 201312, 204471 (OSMO) und 200363 – diese vier Studien stellen den Gebrauch von Mepolizumab 100 mg s.c. beziehungsweise Mepolizumab 40 mg s.c. dar und schließen Kinder bzw. Jugendliche mit ein.

In der 200363 erfolgte die Studienauswertung mit der „Safety“ Population. Diese Population wurde definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten

In der 204471 (OSMO) 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.

In der Studie MEA115661 (COSMOS) und 201312 erfolgte die Auswertung für die sogenannte „As treated“ (AT) Population. Diese Population wurde definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich verabreichten Studienmedikation ausgewertet wurden.

Die genannten Populationen (Safety für 200363, ITT für 204471 (OSMO), AT für MEA115661 (COSMOS) und 201312) sind nach den gleichen Kriterien definiert worden; die Populationen unterscheiden sich somit lediglich in der Bezeichnungsweise.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden pädiatrische (Alter <18) und erwachsene Patienten (Alter ≥18) gesondert ausgewertet um einen Vergleich und Transfer der Evidenz zu ermöglichen. Dabei werden die pädiatrischen Patienten noch in Kinder (Alter: 6-11) und Jugendliche (Alter: 12-17) aufgeteilt.

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; FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator)

- Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening
- Dauer der Asthma Erkrankung
- Eosinophilenspiegel im Blut
- OCS-Gebrauch zu Baseline

Die ausgewählten Patientencharakteristika sind für die Beschreibung einer Asthma-Patientenpopulation relevant.

Weitere Untersuchungen

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

4.2.5.2.3 Endpunkte

Direkt vergleichende Studien

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind aus Sicht von GSK als patientenrelevant zu betrachten und werden im Dossier für die direkt vergleichenden Studien dargestellt. Die Auswahl dieser patientenrelevanten Endpunkte erfolgte auf Basis des Mepolizumab-Dossiers für Erwachsene, der zugehörigen Bewertung durch das IQWiG ([38]IQWiG, 2016) und der zugehörigen Beschlussfassung des G-BA ([4]G-BA, 2016), sowie auf der G-BA Beratung zu diesem Dossier ([5]G-BA, 2017). Details zur Operationalisierung der ausgewählten Endpunkte werden im Abschnitt 4.3 aufgeführt:

Mortalität

- Tödliche unerwünschte Ereignisse

Morbidität

- OCS-Reduktion
- Asthma Exazerbationen
- Notfallmedikation
- Asthma Symptom Score

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SGRQ
- ACQ-5
- EQ-5D-VAS

Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Weitere Untersuchungen

Die im Folgenden gelisteten Endpunkte sind aus Sicht von GSK als patientenrelevant zu betrachten und werden für weitere Untersuchungen im Dossier dargestellt. Die Auswahl dieser patientenrelevanten Endpunkte erfolgte auf Basis des Mepolizumab-Dossiers für Erwachsene, der zugehörigen Bewertung durch das IQWiG ([38]IQWiG, 2016) und der zugehörigen Beschlussfassung des G-BA ([4]G-BA, 2016), sowie auf der G-BA Beratung zu diesem Dossier ([5]G-BA, 2017). Details zur Operationalisierung der ausgewählten Endpunkte werden im Abschnitt 4.3 aufgeführt:

Mortalität

- Tödliche unerwünschte Ereignisse

Morbidität

- OCS-Reduktion
- Asthma Exazerbationen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SGRQ
- ACQ-5

Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Endpunkte Notfallmedikation, Asthma Symptom Score und EQ-5D-VAS wurden in den weiteren Untersuchungen nicht erhoben.

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.

Um einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche darzustellen, werden die Analysen in diesem Dossier deskriptiv für die jeweiligen Studien und Patientengruppen (Erwachsen bzw. Kinder) dargestellt.

Die im Dossier untersuchten Studien unterscheiden sich in grundlegenden Aspekten, was im Folgenden erläutert werden soll.

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

Die sieben dargestellten Studien lassen sich in drei RCTs, sowie vier einarmige Interventionsstudien untergliedern. Eine Vergleichbarkeit zwischen RCTs und einarmigen Studien ist alleine aufgrund der Unterschiede hinsichtlich der Studiendesigns nicht gegeben.

Bei Betrachtung der drei RCTs (MEA115588 (MENSA), MEA115575 (SIRIUS) und 200862 (MUSCA)) in denen jeweils der direkte Vergleich von Mepolizumab mit Placebo durchgeführt wird, finden sich entscheidende Unterschiede, die eine sinnvolle Zusammenfassung der Studien in Form einer Meta-Analyse ausschließen. So gibt es beispielsweise Unterschiede in der Zielsetzung (Exazerbationsreduktion in der MEA115588 (MENSA) vs. OCS-Reduktion in der MEA115575 (SIRIUS) vs. Verbesserung der Lebensqualität in der 200862 (MUSCA)), Unterschiede in den Patientenpopulationen (Exazerbationshistorie aber kein regelmäßiger Gebrauch von OCS in MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) vs. keine Exazerbationshistorie aber regelmäßiger OCS-Gebrauch in MEA115575 (SIRIUS)) und Unterschiede in der Intervention (Gabe von Placebo bzw. Mepolizumab in der MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) vs. Gabe von Placebo bzw. Mepolizumab und Reduktion der OCS-Dosis in der MEA115575 (SIRIUS)). Die Durchführung von Meta-Analysen wird sowohl aus methodischen als auch aus medizinischen Gründen als nicht sinnvoll erachtet.

Stellt man die verbleibenden vier Studien 200363, MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) gegenüber, zeigen sich auch hier deutliche Unterschiede. Allein die Studienpopulation (Patienten von 6-11 Jahren in der 200363 vs. Patienten ab 12 Jahren in den übrigen drei Studien) sowie die Studiendauer (32 Wochen vs. 52 Wochen vs. 172 Wochen) sind in diesen vier Studien sehr unterschiedlich.

In Anbetracht oben genannter Aspekte lässt sich konstatieren, dass wegen der fehlenden Vergleichbarkeit auf die Durchführung einer Meta-Analyse der betrachteten sieben Studien verzichtet wurde.

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.

Um einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche darzustellen, werden die Analysen in diesem Dossier deskriptiv ohne die Verwendung von Inferenzstatistik zwischen

den Behandlungsarmen dargestellt. Die Darstellung von Sensitivitätsanalysen wird daher als nicht zielführend erachtet.

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.

In dem vorliegenden Dossier werden keine Subgruppenauswertungen dargestellt.

Die Auswertung der Studien nach Subgruppen für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte, wie gemäß Modulvorlage gefordert, werden für die vorliegende Nutzenbewertung für die pädiatrische Anwendung von Mepolizumab weder methodisch noch inhaltlich als sinnvoll erachtet.

Die Patientenzahlen der relevanten Populationen der Jugendlichen in den identifizierten RCTs sind mit 2 bis 16 Patienten in einer Studie sehr niedrig. Eine weitere Aufteilung in Subgruppen würde aufgrund dieser geringen Patientenzahlen keine verlässlichen Aussagen zulassen. Auch die vom IQWiG genannte Untergrenze für die regelhafte Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Personen in jeder Subgruppe wird in jeder der identifizierten Studien unterschritten.

Entsprechend der Dossiervorlage sollen potentielle Effektmodifikatoren mittels Interaktionstests untersucht werden, um zu zeigen, ob sich der Behandlungseffekt (Unterschied zwischen zwei Interventionen) zwischen den Subgruppen unterscheidet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns bei den vier als weiteren Untersuchungen eingeschlossenen Studien (200363, MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO)), ist die Untersuchung von potentiellen Effektmodifikatoren für den Behandlungseffekt anhand von Interaktionstests nicht möglich.

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 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

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

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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da sich der in diesem Dossier verwendete Evidenztransfer von Erwachsenen auf die Zielpopulation von ≥6 und <18 Jahren auf direkte Evidenz stützt.

[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.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Anmerkung zu Tabelle 4-6:

- es werden nur Studien ausgewählt in denen auch, oder ausschließlich, Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden, die RCTs sind und die ganz oder teilweise in dem Anwendungsgebiet schweres refraktäres eosinophiles Asthma liegen.
- die Spalte Zulassungsstudie wird dabei auf die Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche bezogen; nur für Studien, die für die Indikationserweiterung eingereicht wurden, wird die Spalte mit „ja“ beantwortet.
- Studien die keine RCTs sind aber im Anwendungsgebiet liegen, werden in Abschnitt *4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen* gelistet

Tabelle 4-6: 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***
MEA115588 (MENSA) (NCT01691521)	ja	ja	abgeschlossen	32 Wochen	- Mepolizumab 75 mg i.v. - Mepolizumab 100 mg. s.c. - Placebo
MEA115575 (SIRIUS) (NCT01691508)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	- Mepolizumab 100 mg s.c. - Placebo
MEA112997 (DREAM) (NCT01000506)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	- Mepolizumab 750 mg i.v. - Mepolizumab 250 mg i.v. - Mepolizumab 75 mg i.v. - Placebo
200862 (MUSCA) (NCT02281318)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	- Mepolizumab 100 mg s.c. - Placebo
201810 (NCT02555371)	nein	ja	laufend	56-192 Wochen	- Mepolizumab 100 mg s.c. - Placebo
*Die Studienmedikation, Mepolizumab und Placebo, wurde jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT gegeben					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 17.07.2018 abgebildet.

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

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
MEA112997 (DREAM)	E2
201810	A1

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

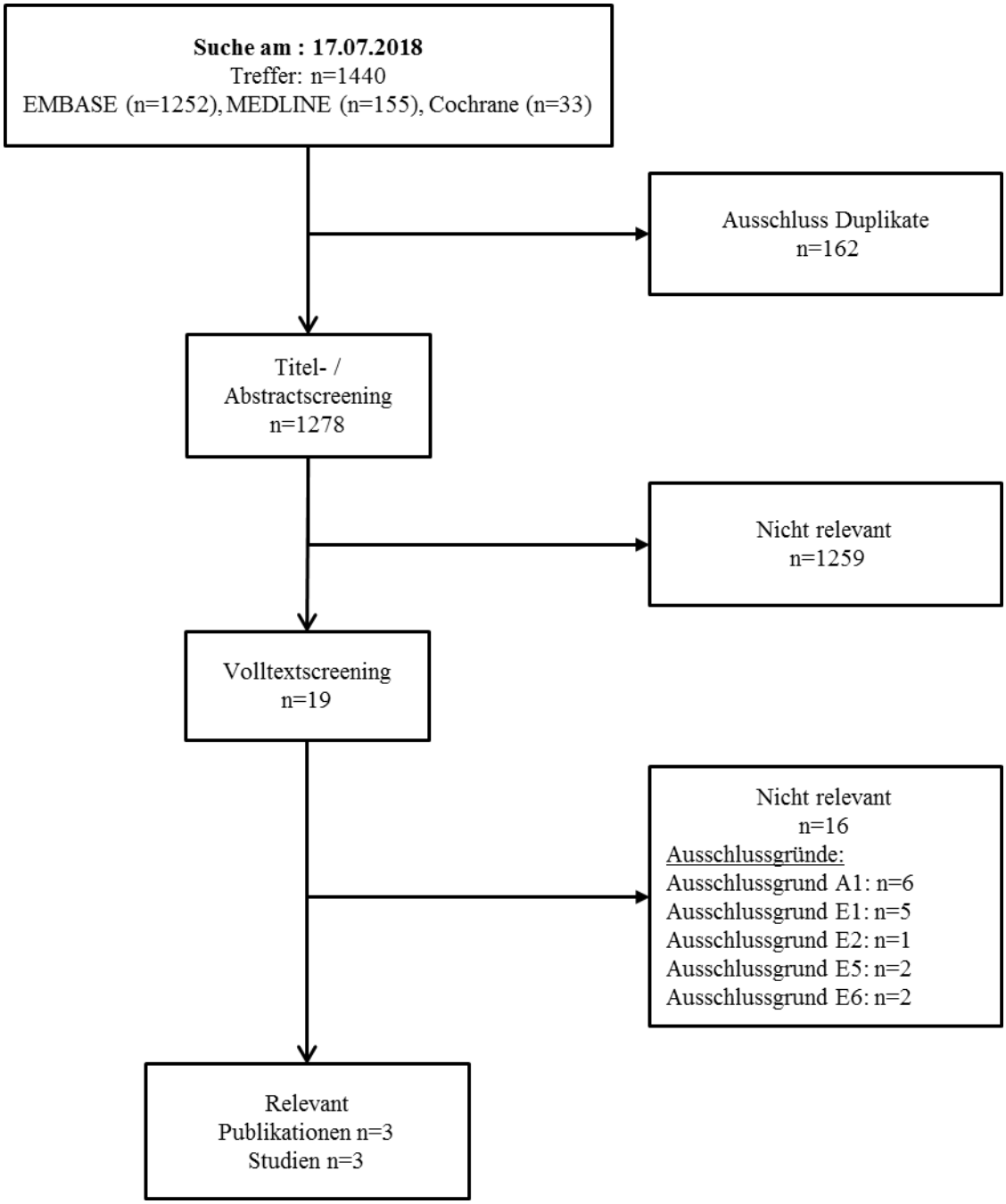


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 17.07.2018 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase. Anhang 4-A1 beschreibt die Suchstrategie und Zahl der identifizierten Publikationen pro Datenbank. Das Flussdiagramm zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den drei Datenbanken 1440 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (162) wurden 1278

Publikationen einem Titel-/Abstractscreening unterzogen. Aufgrund dieses Screenings wurden 1259 Studien ausgeschlossen.

Die verbleibenden 19 Publikationen wurden einem Volltextscreening unterzogen. Zwei Reviewer sichteten unabhängig voneinander die ausgewählten Publikationen. 16 Publikationen wurden nach dem Volltextscreening aus den folgenden Gründen ausgeschlossen: Unvollständige Studieninformation (n=6), Patientenpopulation (n=5), Intervention (n=1), Studientyp (n=2), Studiendauer (n=2). Insgesamt erfüllten 3 Publikationen (3 Studien) die Ein- und Ausschlusskriterien.

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 4-6) 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 4-8: 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)**
MEA115575 (SIRIUS)	clinicaltrials.gov: NCT01691508 ([39]ClinicalTrials.gov, 2017) WHO ICTRP: NCT01691508 ([40]ICTRP, 2017)	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)**
MEA115588 (MENSA)	clinicaltrials.gov: NCT01691521 ([41]ClinicalTrials.gov, 2017) EU-CTR: 2012-001251-40 ([42]EUCTR, 2012) WHO ICTRP: EUCTR2012-001251-40-BE ([43]ICTRP, 2017) NCT01691521([44]ICTRP, 2017) PharmNet.Bund: 2012-001251-40 ([45]PharmNet.Bund, 2013)	ja	ja	abgeschlossen
200862 (MUSCA)	clinicaltrials.gov: NCT02281318 ([46]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2014-002513-27 ([47]EUCTR, 2014) WHO ICTRP: EUCTR2014-002513-27-IT ([48]ICTRP, 2016) NCT02281318 ([49]ICTRP, 2018) PER-080-14 ([50]ICTRP, 2018) PharmNet.Bund: 2014-002513-27 ([51]PharmNet.Bund, 2016)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Der Studienstatus ist zum 17.07.2018 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 Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[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						
MEA115575 (SIRIUS)	ja	ja	nein	ja ([52]GSK, 2014)	ja clinicaltrials.gov: NCT01691508 ([39]ClinicalTrials.gov, 2017) WHO ICTRP: NCT01691508 ([40]ICTRP, 2017)	ja ([53]Bel, et al., 2014)
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	nein	ja ([54]GSK, 2014)	ja clinicaltrials.gov: NCT01691521 ([41]ClinicalTrials.gov, 2017) EU-CTR: 2012-001251-40 ([42]EUCTR, 2012) WHO ICTRP:	ja ([55]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])**
					EUCTR2012-001251-40-BE ([43]ICTRP, 2017) NCT01691521 ([44]ICTRP, 2017) PharmNet.Bund: 2012-001251-40 ([45]PharmNet.Bund, 2013)	
200862 (MUSCA)	nein	ja	nein	ja ([56]GSK, 2016)	ja clinicaltrials.gov: NCT02281318 ([46]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2014-002513-27 ([47]EUCTR, 2014) WHO ICTRP: EUCTR2014-002513-27-IT ([48]ICTRP, 2016) NCT02281318 ([49]ICTRP, 2018) PER-080-14 ([50]ICTRP, 2018) PharmNet.Bund: 2014-002513-27 ([51]PharmNet.Bund, 2016)	ja ([57]Chupp, et al., 2017)

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.

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
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 6 Monaten vor Visite 1 Behandlung mit einer zusätzlichen	Mepolizumab 100 mg s.c. (n=69) Placebo s.c. (n=66) jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT	Run-in: 3-10 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 12 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

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**
		Kontrollmedikation für mindestens 3 Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation von mindestens 3 aufeinanderfolgenden Monaten in den letzten 12 Monaten vor Visite 1.				
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 1 (OCS Erhaltungstherapie optional) Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation, neben ICS, für mindestens 3 Monate in den letzten 12 Monaten vor Visite 1	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) jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT	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	Primärer Endpunkt: Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma – Exazerbationen Sekundäre Endpunkte: Asthma: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die eine Hospitalisierung erfordern Notfallmedikation, Asthma Symptom

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**
		FEV_1: Alter ≥18 Jahren: FEV_1 % Sollwert <80% (Pre-Bronchodilatator) zu Visite 1; Alter ≥12 bis <18 Jahren: FEV_1 % Sollwert <90% (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV_1: FVC Ratio <0,8 zur Visite 1 ≥2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite 1, die trotz hoch dosierten ICS mit systemischen OCS behandelt werden mussten.				Score, SGRQ, ACQ, BDI Unerwünschte Ereignisse Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt

200862 (MUSCA)	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Studie	Diagnose von eosinophilem Asthma oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von eosinophilem Asthma; Alter ≥12 Jahre (≥18 Jahre für Bulgarien, Deutschland, Estland, Niederlande, Tschechien); Regelmäßige Behandlung mit hochdosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1; Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation, neben ICS, für mindestens 3 Monate oder ein dokumentiertes Nicht-ansprechen einer zusätzlichen Kontrollmedikation von mindestens 3 aufeinanderfolgenden Monaten in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 FEV_1 bei Alter ≥18 Jahren: FEV_1 % Sollwert <80% (Pre-Bronchodilatator) zu Visite 1. FEV_1 bei Alter ≥12 und <18 Jahren: FEV_1 % Sollwert <90%	Mepolizumab 100 mg s.c.(n=280) Placebo s.c. (n=276) jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT	Run-in:1-4 Wochen Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung:4 Wochen	125 Zentren in 19 Ländern: Argentinien (8), Belgien (5), Bulgarien (2), Kanada (7), Deutschland (9), Estland (3), Frankreich (10), Griechenland (8), Italien (5), Niederlande (5), Norwegen (1), Peru (5), Russland (9), Slowakei (3), Spanien (7), Tschechien (7), Ukraine (10), USA (17), Vereinigtes Königreich (4) Studienzeitraum: 12/2014- 06/2016	Primärer Endpunkt: Veränderung des SGRQs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline; Sekundäre Endpunkte: Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline, Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Total Score von 4 Einheiten oder mehr im Vergleich zu Baseline an Woche 24, Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt

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**
		(Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV_1: FVC Ratio <0,8 zu Visite 1; 2 oder mehr Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite 1, die trotz hochdosierten ICS mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden mussten. Bei Patienten die dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt werden, sollte die Dosis um mindestens das doppelte erhöht worden sein.				
Quellen: ([52]GSK, 2014;[54]GSK, 2014;[56]GSK, 2016)						

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

Studie	Behandlungsarm 1	Behandlungsarm 2	Behandlungsarm 3	Vorbehandlung Begleitmedikation
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 Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation 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.

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.
200862 (MUSCA)	Mepolizumab 100 mg s.c.	Placebo s.c.	-	Vorbehandlung mit hochdosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 (mit oder ohne OCS). 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.
Die Studienmedikation, Mepolizumab und Placebo, wurde jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT gegeben Quellen: ([52]GSK, 2014;[54]GSK, 2014;[56]GSK, 2016)				

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wird die verfügbare, relevante Evidenz herangezogen. Im vorliegenden Dossier besteht diese Evidenz aus den randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studien MEA115588 (MENSA), MEA115575 (SIRIUS), 200862 (MUSCA) sowie den einarmigen, interventionellen Studien 200363, MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO), die als weitere Untersuchungen für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auf den Daten der pivotalen Studien MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA), sowie auf den Daten der Studie MEA112997 (DREAM), beruht die Entscheidung der EMA für die Zulassung von Mepolizumab. Die Studie MEA112997 (DREAM) wird jedoch nicht als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen, da die Interventionen (Mepolizumab i.v. in verschiedenen Dosierungen) in dieser Studie nicht mit der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffes (Mepolizumab 100 mg s.c.) übereinstimmt.

Die Interventionen in den eingeschlossenen randomisierten-kontrollieren Studien MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) entsprechen der zugelassenen Darreichungsform und die Studienpopulationen der drei Studien stimmen weitestgehend mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet überein.

Bei den Studien MEA115588 (MENSA), MEA115575 (SIRIUS) und 200862 (MUSCA) handelt sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien, die einen direkten Vergleich zur ZVT für die Gesamtpopulation beinhalten. Ein Großteil der in diesen Studien eingeschlossenen Patienten sind Erwachsene, zudem wurden wenige Jugendliche Patienten im Alter von ≥12 bis <18 Jahren eingeschlossen. Im Rahmen der Nutzenbewertung sollen die Effekte von Mepolizumab in der Population der Jugendlichen denen der Population der Erwachsenen gegenübergestellt werden und dadurch eine Vergleichbarkeit bzw. eine Übertragung von Evidenz abgeleitet werden.

Bei den Studien MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) handelt es sich um einarmige, interventionelle, klinische Studien mit Mepolizumab, bei denen auch Jugendliche im Alter von ≥12 bis <18 Jahren eingeschlossen wurden. Bei MEA115661 (COSMOS) handelt es sich um eine Follow-Up Studie von MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS). Die Studie 201312 ist wiederum eine Follow-Up Studie der MEA115661 (COSMOS).

Bei der Studie 200363 handelt es sich um eine einarmige, interventionelle, klinische Studie mit Mepolizumab, die in Part A (PK/PD) und Part B (Langzeit-Sicherheit) unterteilt ist. In dieser Studie sind ausschließlich Kinder im Alter von ≥ 6 und <12 Jahren eingeschlossen.

Zur Bewertung der Erweiterung des Zusatznutzens auf Kinder und Jugendliche im Alter von ≥6 und <18 Jahren wird zum Zwecke des Evidenztransfers jeweils eine Subpopulation der Erwachsenen sowie eine Subpopulation der Kinder beziehungsweise Jugendlichen herangezogen, die die vorgegebenen Kriterien hinsichtlich der ZVT für Kinder und Jugendliche 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.) übereinstimmt. Im Weiteren werden die Patienten in allen drei RCTs, in die für dieses Dossier relevante Populationen der Patienten von ≥6 und <18 Jahren und die der Erwachsenen über 18 Jahren zum Zweck der Übertragung der Evidenz unterteilt.

Die resultierende Erwachsenen-Population (Alter ≥18 Jahren) in der MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA), die gemäß den Vorgaben der ZVT (für Kinder und Jugendliche) behandelt und für den Evidenztransfer herangezogen wurde, wird innerhalb dieses Dossiers als „ITT-EVI-E-Population“ bezeichnet. Analog wird die resultierende Population der Jugendlichen im Alter von ≥12 und <18 Jahren, die in den genannten Studien teilgenommen haben, gemäß den Vorgaben der ZVT behandelt und für den Evidenztransfer herangezogen wurde, innerhalb dieses Dossiers als „ITT-EVI-J-Population“ bezeichnet.

Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte in der Studie 200862 (MUSCA) wurde die Safety-Population herangezogen. Entsprechend wird hier die Erwachsenen-Population innerhalb dieses Dossiers als „Safety-EVI-E-Population“ und analog die resultierende Population der Jugendlichen im Alter von ≥12 und <18 Jahren, innerhalb dieses Dossiers als „Safety-EVI-J-Population“ bezeichnet.

In den folgenden Flussdiagrammen wird die Auswahl der Patienten für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J, sowie für die Safety-EVI-E und Safety-EVI-J für die relevanten RCTs, detailliert dargestellt.

MEA115575 (SIRIUS)

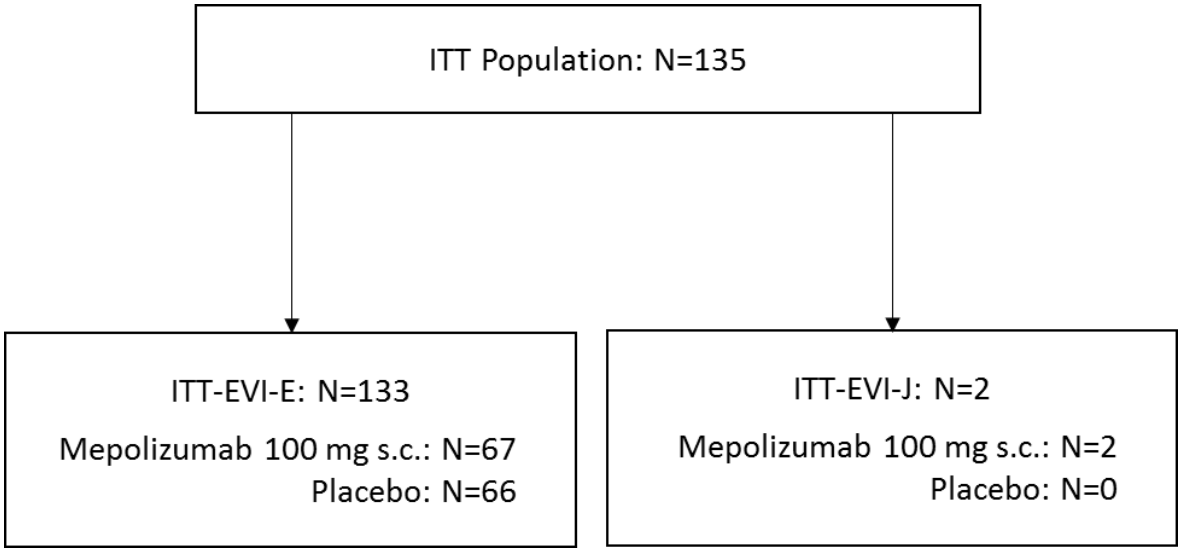


Abbildung 3: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie MEA115575 (SIRIUS) für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J-Population ([52]GSK, 2014)

MEA115588 (MENSA)

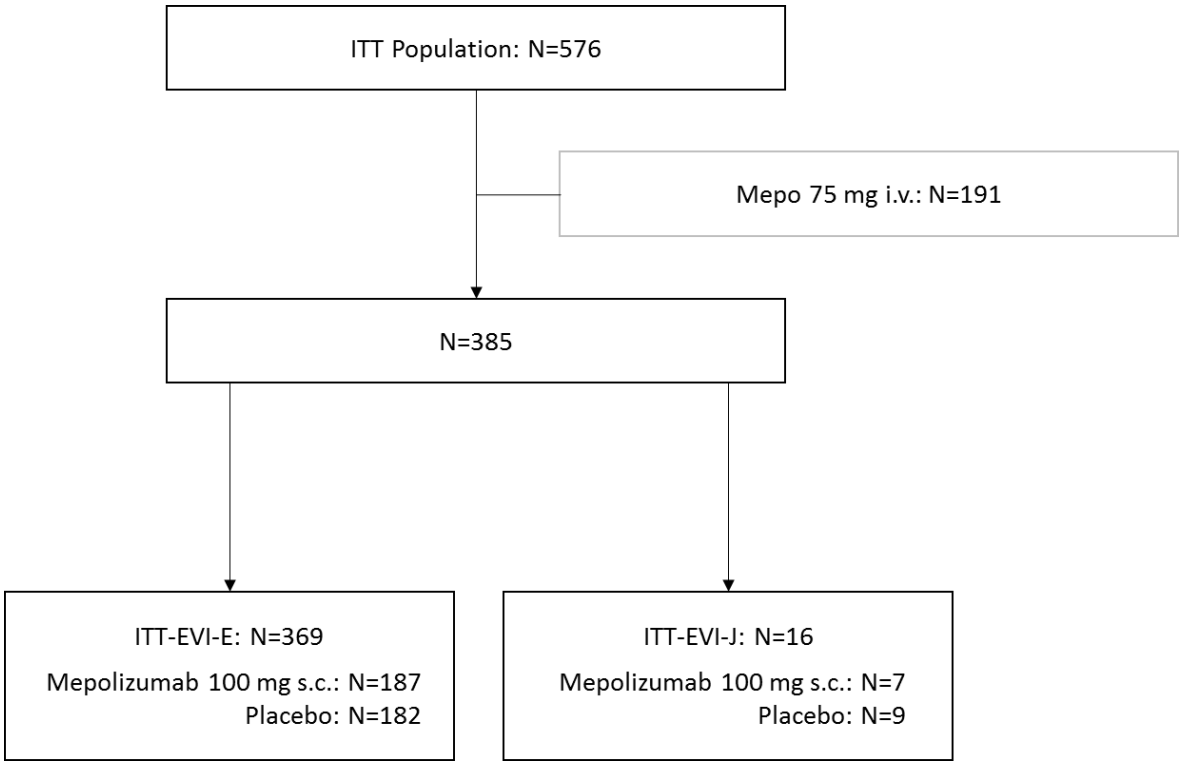


Abbildung 4: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie MEA115588 (MENSA) für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J-Population ([54]GSK, 2014)

200862 (MUSCA)

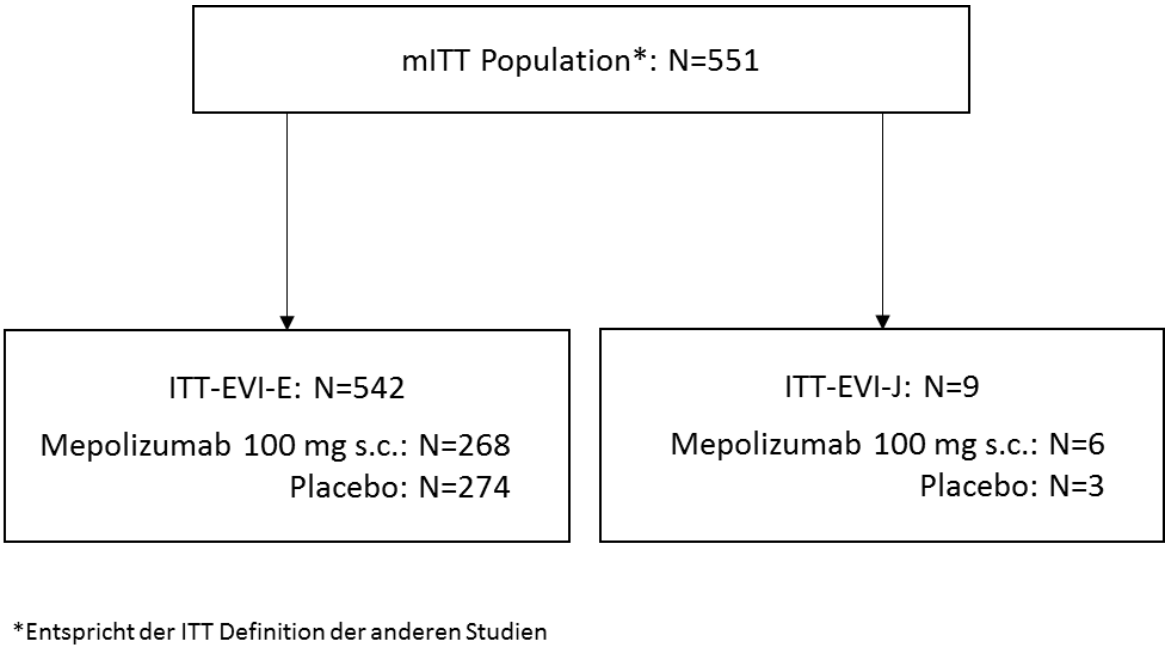


Abbildung 5: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie 200862 (MUSCA) für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J-Population ([56]GSK, 2016)

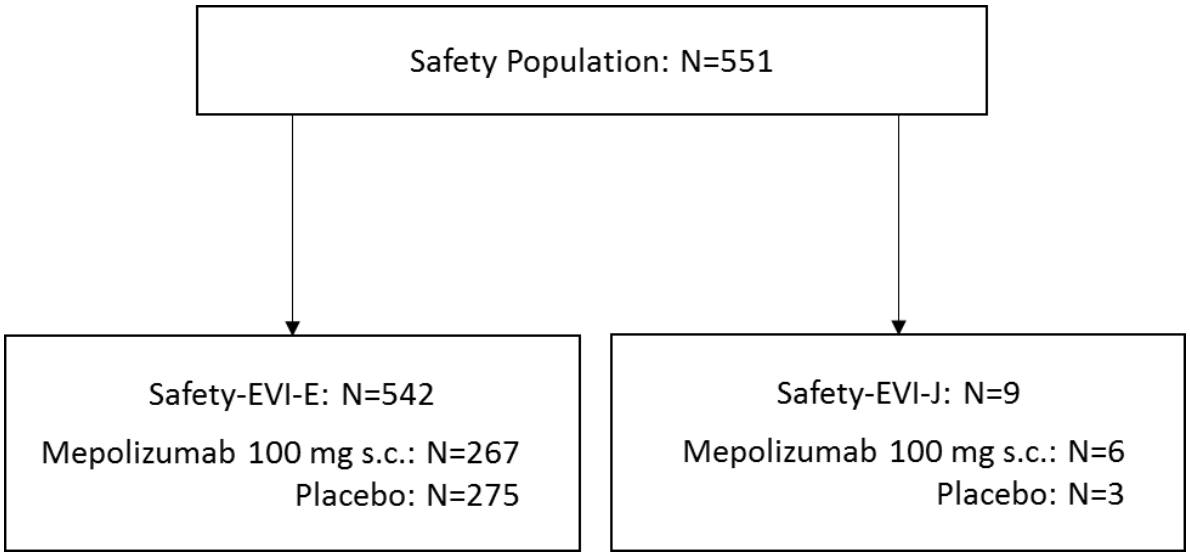


Abbildung 6: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie 200862 (MUSCA) für die Safety-EVI-E und Safety-EVI-J-Population ([56]GSK, 2016;[58]GSK, 2018)

Im weiteren Dossier werden jeweils die ITT-EVI-E und die ITT-EVI-J beziehungsweise Safety-EVI-E und die Safety-EVI-J dargestellt.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS)

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 (%)**
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-EVI-E**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	67	50,8 (13,01)	24 (36)	43 (64)	27,83 (5,931)	49 (73)	18 (27)
Placebo	66	49,9 (10,30)	36 (55)	30 (45)	29,52 (6,047)	48 (73)	18 (27)
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-EVI-J**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	2	16,0 (0,0)	1 (50)	1 (50)	28,33 (6,421)	1 (50)	1 (50)
Placebo	0	NBB	0	0	NBB	0	0

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NBB=nicht berechenbar
Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.33, 20.34)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Dauer der Asthma-Erkrankung**	**Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening**						
		Jahre **Mittelwert (SD)**	**0** **n (%)**	**1** **n (%)**	**2** **n (%)**	**3** **n (%)**	**4** **n (%)**	**>4** **n (%)**	**Mittelwert (SD)**
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-EVI-E**									
Mepolizumab 100 mg s.c.	67	17,5 (11,95)	12 (18)	11 (16)	9 (13)	9 (13)	13 (19)	13 (19)	3,3 (3,43)
Placebo	66	20,1 (14,37)	10 (15)	11 (17)	14 (21)	11 (17)	11 (17)	9 (14)	2,9 (2,76)
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-EVI-J**									
Mepolizumab 100 mg s.c.	2	15,0 (0,0)	0	0	0	0	1 (50)	1 (50)	5,0 (1,41)
Placebo	0	NBB	0	0	0	0	0	0	NBB

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NBB=nicht berechenbar
Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.35, 20.36, 20.37, 20.38)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Eosinophilenspiegel im Blut**		**Lungenfunktion (FEV_1) zu Baseline**	
		≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Screening **n (%)**	**≥150 Zellen/mcl Zwischen Visite 1 und 3** **n (%)**	**Pre-Bronchodilatator FEV_1 (ml)** **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-EVI-E**					
Mepolizumab 100 mg s.c.	67	48 (72)	59 (88)	1875,7 (657,82)	59,1 (16,86)
Placebo	66	42 (64)	60 (91)	2004,7 (822,28)	57,8 (18,54)
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-EVI-J**					
Mepolizumab 100 mg s.c.	2	2 (100)	2 (100)	2615,0 (120,21)	76,2 (20,71)
Placebo	0	0	0	NBB	NBB

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NBB=nicht berechenbar
Quellen ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.35, 20.36, 20.39, 20.40)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**OCS-Gebrauch zu Baseline**					
		n (%)	**Fehlende Werte n (%)**	**5 - <10 mg/Tag n (%)**	**10 - <15 mg/Tag n (%)**	**≥15 mg/Tag n (%)**	**Mittelwert (SD)**
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-EVI-E**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	67	67	0	22 (33)	26 (39)	19 (28)	12,4 (7,27)
Placebo	66	66	0	17 (26)	22 (33)	27 (41)	13,2 (6,26)
MEA115575 (SIRIUS) **ITT-EVI-J**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	2	2 (100)	0	0	2 (100)	0	10,0 (0,00)
Placebo	0	0	0	0	0	0	NBB

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NBB=nicht berechenbar
Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.35, 20.36)

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA)

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 (%)**
MEA115588 (MENSA) **ITT-EVI-E**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	187	52,6 (12,85)	75 (40)	112 (60)	27,84 (6,175)	90 (48)	97 (52)
Placebo	182	50,9 (12,37)	80 (44)	102 (56)	28,27 (5,584)	86 (47)	96 (53)
MEA115588 (MENSA) **ITT-EVI-J**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	7	13,9 (1,57)	3 (43)	4 (57)	21,17 (3,198)	1 (14)	6 (86)
Placebo	9	15,2 (1,79)	4 (44)	5 (56)	23,50 (3,451)	4 (44)	5 (56)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 2.29, 2.30)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Dauer der Asthma Erkrankung**	**Anzahl der Asthma Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening**						
		Jahre **Mittelwert (SD)**	**0** **n (%)**	**1** **n (%)**	**2** **n (%)**	**3** **n (%)**	**4** **n (%)**	**>4** **n (%)**	**Mittelwert (SD)**
MEA115588 (MENSA) **ITT-EVI-E**									
Mepolizumab 100 mg s.c.	187	20,9 (12,97)	0	0	71 (38)	46 (25)	28 (15)	42 (22)	3,8 (2,73)
Placebo	182	20,1 (14,76)	0	1 (<1)	86 (47)	45 (25)	19 (10)	31 (17)	3,5 (2,70)
MEA115588 (MENSA) **ITT-EVI-J**									
Mepolizumab 100 mg s.c.	7	10,7 (2,98)	0	0	3 (43)	2 (29)	0	2 (29)	4,1 (3,02)
Placebo	9	9,3 (4,44)	0	0	3 (33)	1 (11)	3 (33)	2 (22)	4,7 (3,64)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.31, 20.32, 20.33, 20.34)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Eosinophilenspiegel im Blut**		**Lungenfunktion (FEV_1) zu Baseline**	
		≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Screening **n (%)**	**≥150 Zellen/mcl bei Visite 1** **n (%)**	**Pre-Bronchodilatator FEV_1 (ml)** **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**
MEA115588 (MENSA) **ITT-EVI-E**					
Mepolizumab 100 mg s.c.	187	140 (75)	150 (80)	1696,3 (634,34)	58,3 (16,85)
Placebo	182	117 (64)	159 (87)	1828,2 (606,59)	61,4 (17,47)
MEA115588 (MENSA) **ITT-EVI-J**					
Mepolizumab 100 mg s.c.	7	6 (86)	5 (71)	2620,0 (737,74)	84,8 (17,64)
Placebo	9	4 (44)	8 (89)	2503,3 (797,57)	82,5 (19,52)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.31, 20.32, 20.35, 20.36)

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 (%)**	**Mittelwert (SD) mg/Tag**
MEA115588 (MENSA) **ITT-EVI-E**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	187	51 (27)*	22 (43)	13 (25)	11 (22)	5 (10)	12,3 (11,02)
Placebo	182	43 (24)*	13 (30)	17 (40)	8 (19)	5 (12)	15,1 (14,90)
MEA115588 (MENSA) **ITT-EVI-J**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	7	1 (14)*	0	0	1 (100)	0	25,0 (0,00)
Placebo	9	0	0	0	0	0	NBB

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NBB=nicht berechenbar, *Eigene Berechnung
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 2.31, 2.32)

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA)

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 (%)**
200862 (MUSCA) **ITT-EVI-E**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	268	50,6 (13,13)	123 (46)	145 (54)	28,53 (6,311)	151 (56)	117 (44)
Placebo	274	52,5 (12,35)	100 (36)	174 (64)	28,02 (6,220)	153 (56)	121 (44)
200862 (MUSCA) **ITT-EVI-J**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	6	14,7 (1,97)	2 (33)	4 (67)	25,61 (14,526)	3 (50)	3 (50)
Placebo	3	13,3 (1,15)	1 (33)	2 (67)	20,53 (1,561)	1 (33)	2 (67)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 2.29, 2.30)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Dauer der Asthma-Erkrankung**	**Anzahl der Asthma Exazerbationen, die mit OCS behandelt wurden in den letzten 12 Monaten vor Screening**						
		Jahre **Mittelwert (SD)**	**0** **n (%)**	**1** **n (%)**	**2** **n (%)**	**3** **n (%)**	**4** **n (%)**	**>4** **n (%)**	**Mittelwert (SD)**
200862 (MUSCA) **ITT-EVI-E**									
Mepolizumab 100 mg s.c.	268	19,6 (14,76)	1 (<1)	0	170 (63)	47 (18)	27 (10)	23 (9)	2,9 (1,93)
Placebo	274	19,7 (15,05)	1 (<1)	0	181 (66)	48 (18)	27 (10)	17 (6)	2,7 (1,55)
200862 (MUSCA) **ITT-EVI-J**									
Mepolizumab 100 mg s.c.	6	11,7 (3,33)	0	0	3 (50)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	3,5 (2,35)
Placebo	3	10,3 (2,08)	0	0	1 (33)	0	2 (67)	0	3,3 (1,15)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.31, 20.32, 20.33, 20.34)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Eosinophilenspiegel im Blut**		**Lungenfunktion (FEV_1) zu Baseline**	
		≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Screening **n (%)**	**≥150 Zellen/mcl bei Screening** **n (%)**	**Pre-Bronchodilatator FEV_1 (ml)** **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**
200862 (MUSCA) **ITT-EVI-E**					
Mepolizumab 100 mg s.c.	268	183 (68)	228 (85)	1874,0 (709,15)	58,3 (16,04)
Placebo	274	163 (59)	237 (86)	1798,2 (659,24)	58,2 (15,78)
200862 (MUSCA) **ITT-EVI-J**					
Mepolizumab 100 mg s.c.	6	3 (50)	6 (100)	2483,3 (378,03)	77,8 (9,33)
Placebo	3	2 (67)	3 (100)	2453,3 (313,42)	80,0 (18,36)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.31, 20.32, 20.35, 20.36)

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 (%)**	**Mittelwert (SD)** **mg/Tag**
200862 (MUSCA) **ITT-EVI-E**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	268	64 (24)*	25 (39)	15 (23)	21 (33)	3 (5)	12,6 (10,98)
Placebo	274	66 (24)*	14 (21)	32 (48)	15 (23)	5 (8)	13,4 (10,77)
200862 (MUSCA) **ITT-EVI-J**							
Mepolizumab 100 mg s.c.	6	0	0	0	0	0	NBB
Placebo	3	0	0	0	0	0	NBB

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NBB=nicht berechenbar
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.31, 20.32)

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 dargestellten Patientencharakteristika der Erwachsenen und Jugendlichen aus den drei relevanten RCTs zeigen eine Ähnlichkeit der Ausprägung des schweren eosinophilen Asthmas. In Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen wurden zu Behandlungsbeginn viele ähnliche Marker beobachtet wie bei Kindern von ≥6 bis <12 Jahren, die an einer pädiatrischen Studie 200363 teilnahmen.

Das Geschlechterverhältnis ist zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen in allen Studien vergleichbar und zwischen den Geschlechtern ausgewogen. Der BMI der Teilnehmer ist unter den Jugendlichen etwas geringer im Vergleich zu den erwachsenen Teilnehmern der jeweiligen Studie.

Bei allen Populationen war in den vorangegangenen 12 Monaten eine ähnliche Anzahl an Exazerbationen aufgetreten. Auch die regelmäßige OCS-Anwendung war in den verschiedenen Studien ähnlich und repräsentativ für unkontrollierte Patienten, die eine Behandlung gemäß GINA Stufe 4 und 5 erhielten. Der OCS-Wert zu Baseline ist bei Jugendlichen der relevanten Studien etwas höher als bei den Erwachsenen.

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

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.

Tabelle 4-15: 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			
MEA115575 (SIRIUS)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
200862 (MUSCA)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

MEA115575 (SIRIUS)

Die Studie MEA115575 (SIRIUS) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte parallele Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und das 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.

MEA115588 (MENSA)

Die Studie MEA115588 (MENSA) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, placebokontrollierte parallele Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und das 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, im Rahmen der Studienauswertung, 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.

200862 (MUSCA)

Die Studie 200862 (MUSCA) ist eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, parallele Phase III Studie. Sowohl die Patienten als auch Prüfärzte und das 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	OCS-Reduktion	Asthma Exazerbation (Anteil und Jahresrate)	Asthma Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)	Asthma Symptom Score
MEA115575 (SIRIUS)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MEA115588 (MENSA)	ja	nein	ja	ja	ja	ja
200862 (MUSCA)	ja	nein	ja	ja	nein	ja

Studie	SGRQ	ACQ-5	EQ-5D VAS	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
MEA115575 (SIRIUS)	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
MEA115588 (MENSA)	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja
200862 (MUSCA)	ja	ja	ja	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.

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 4-17: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
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.
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.
200862 (MUSCA)	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 für die Safety-Population ausgewertet. Der Endpunkt Mortalität wurde für den gesamten Studienzeitraum und bis zur Follow-Up Visite erfasst.

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200862 (MUSCA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität in den Studien MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) 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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Ergebnisse für Mortalität**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Todesfälle, n (%)	0	1 (2)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 5,4)*	(0,0; 8,2)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0
	Todesfälle, n (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*	NBB
*Eigene Berechnung, NBB=nicht berechenbar Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.63, 20.64)			

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA)

Studie	**Ergebnisse für Mortalität**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	187	182
	Todesfälle, n (%)	0	1 (<1)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 2,0)*	(0,0; 3,0)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	7	9

Studie	Ergebnisse für Mortalität		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Todesfälle, n (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,0; 33,6)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.55, 20.56)			

200862 (MUSCA)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA)

Studie	Ergebnisse für Mortalität		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**Safety-EVI-E**	
	N	267	275
	Todesfälle, n (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 1,4)*	(0,0; 1,3)*
	Population	**Safety-EVI-J**	
	N	6	3
	Todesfälle, n (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 45,9)*	(0,0; 70,8)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.55, 20.56)			

Insgesamt ist es zu jeweils einem Todesfall eines Erwachsenen im Kontrollarm der MEA115588 (MENSA) und der MEA115575 (SIRIUS) gekommen. Weder bei Jugendlichen noch bei Erwachsenen gab es weitere Todesfälle, daher ist von einer Ähnlichkeit des Auftretens von Todesfällen für Jugendliche im Alter von ≥12 und <18 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen auszugehen.

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.

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.

4.3.1.3.1.2 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 4-22: Operationalisierung von OCS–Reduktion Responder

Studie	Operationalisierung
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 und OCS–Reduktion auf 0 mg/Tag in Woche 20-24. Als Baselinewert 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 ein Responderkriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.
MEA115588 (MENSA)	Nicht zutreffend
200862 (MUSCA)	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-23: 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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-24: Ergebnisse für OCS-Reduktion Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Ergebnisse für OCS-Reduktion Responder**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Erhebungszeitraum	Woche 20-24	
	OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag, n (%)	37 (55)	21 (32)
	95% Konfidenzintervall (%)	(42,6; 67,4)	(20,9; 44,4)
	OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag, n (%)	10 (15)	5 (8)
	95% Konfidenzintervall (%)	(7,4; 25,7)	(2,5; 16,8)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0
	Erhebungszeitraum	Woche 20-24	
	OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag, n (%)	0 (0)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)	NBB
	OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag, n (%)	0 (0)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)	NBB
NBB=nicht berechenbar Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.45, 20.46, 20.47, 20.48)			

MEA115588 (MENSA)

Nicht zutreffend.

200862 (MUSCA)

Nicht zutreffend.

Innerhalb der MEA115575 (SIRIUS) überlappen sich die Konfidenzintervalle zur OCS-Reduktion auf 5 mg/Tag sowie auf 0 mg/Tag während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene im Mepolizumab-Arm. Die Daten zur OCS Reduktion sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Zu beachten ist jedoch die kleine Anzahl an jugendlichen Patienten (n=2) für diesen Vergleich im Mepolizumab-Arm. Im Vergleichsarm gibt es keine jugendlichen Patienten. Bei den erwachsenen Patienten der SIRIUS Studie kann bezüglich der Reduktion von OCS ein Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo sowohl für eine Reduktion auf ≤5 mg/Tag, sowie auf 0 mg/Tag beobachtet werden.

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.

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.

4.3.1.3.1.3 Endpunkte zu Asthma Exazerbationen – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Anteil und 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 4-25: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)

Studie	Operationalisierung
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. 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 für klinisch signifikante Exazerbationen dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen.
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 für klinisch signifikante Exazerbationen dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen.
200862 (MUSCA)	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) 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 berücksichtigt die On-Treatment, zwischen Baseline (Woche 0) und Abschlussvisite (Woche 24), die innerhalb von 28 Wochen nach Randomisierung erfolgt sein musste, auftraten. Für Studienabbrecher wurde der Zeitraum zwischen Baseline (Woche 0) bis zu maximal 4 Wochen nach der Einnahme der letzten Studienmedikation berücksichtigt. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) wurde als Jahresrate für klinisch signifikante Exazerbationen dargestellt. Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) 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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbation (Anteil und 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**
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200862 (MUSCA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) in den Studien MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) 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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) - MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	28 (42)	45 (68)
	Konfidenzintervall (%)	(29,8; 54,5)	(55,6; 79,1)
	Anzahl der Ereignisse, n	45	68

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	1,41 (1,04; 1,90)	2,11 (1,65; 2,69)
	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.	
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	1 (50)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(1,3; 98,7)	NBB
	Anzahl der Ereignisse, n	2	0
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	NBB*	NBB
NBB=nicht berechenbar (*aufgrund zu geringer Fallzahl) [1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.49, 20.50, 20.51, 20.52)			

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) - MEA115588 (MENSA)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	187	182
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	64 (34)	102 (56)
	95% Konfidenzintervall (%)	(27,5; 41,5)	(48,5; 63,4)
	Anzahl der Ereignisse, n	116	210
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	0,84 (0,66; 1,06)	1,76 (1,45; 2,14)

Studie	Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)		
MEA115588 (MENSA)		**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 dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable.	
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	7	9
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	0	3 (33)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(7,5; 70,1)
	Anzahl der Ereignisse, n	0	6
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	0 (0,00; 0,00)	1,07 (0,32; 3,63)
	Statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable	

*Eigene Berechnung
[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.41, 20.42, 20.43, 20.44)

200862 (MUSCA)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) - 200862 (MUSCA)

Studie	Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	268	274
	Erhebungszeitraum	On-Treatment [1]	
	Anzahl der Patienten, n (%) [2]	56 (21)	112 (41)
	95% Konfidenzintervall (%)	(16,2; 26,3)	(35,0; 47,0)
	Anzahl der Ereignisse, n	78	179
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	0,51 (0,39; 0,66)	1,22 (1,01; 1,46)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)**		
200862 (MUSCA)		**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 dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable.	
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	6	3
	Erhebungszeitraum	On-Treatment [1]	
	Anzahl der Patienten, n (%) [2]	1 (17)	1 (33)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,4; 64,1)	(0,8; 90,6)
	Anzahl der Ereignisse, n	1	1
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	0,35 (0,05; 2,51)	0,71 (0,10; 5,03)
	Statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable	

[1] Der On-Treatment Zeitraum ging von Baseline bis zur Abschlussvisite (Woche 24)
[2] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.41, 20.42, 20.43, 20.44)

Innerhalb der einzelnen RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) überlappen sich jeweils, soweit vorliegend, die Konfidenzintervalle zum Anteil an klinisch signifikanten Exazerbationen für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Die Daten zum Anteil an Asthma-Exazerbationen sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in den untersuchten Studien.

In der MEA115575 (SIRIUS) konnten auf Grund der geringen Anzahl an Teilnehmern keine Exazerbations-Jahresraten für Jugendliche berechnet werden. Bei den Erwachsenen ist die Exazerbationsrate mit 1,41 (1,04; 1,90) im Mepolizumab-Arm deutlich geringer als die im Placebo-Arm mit 2,11 (1,65; 2,69).

In der MEA115588 (MENSA) überlappen sich die Konfidenzintervalle im Placebo-Arm, was für eine Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen spricht. Im Mepolizumab-Arm ist bei keinem Jugendlichen (n=7) eine klinisch signifikante Exazerbation aufgetreten, während im Vergleichsarm (n=9) 3 Patienten eine Exazerbation hatten. Entsprechend ist die Jahresrate der Exazerbationen mit einem Wert von 0 (0,0; 0,0) im Mepolizumab-Arm niedriger als im Placebo-Arm (1,07 (0,32; 3,63)). Auch bei den Erwachsenen ist die Exazerbationsrate

mit 0,84 (0,66; 1,06) im Mepolizumab-Arm deutlich geringer als die im Placebo-Arm mit 1,76 (1,45; 2,14).

In der 200862 (MUSCA) überlappen sich die Konfidenzintervalle zur Exazerbationsjahresrate für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene, bei einer deutlich niedrigeren Jahresrate für die mit Mepolizumab behandelten Patienten.

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.

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.

4.3.1.3.1.3.2 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 4-30: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

Studie	Operationalisierung
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) wurden als Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation ausgewertet. Die Schätzung der kumulativen Kaplan-Meier-Inzidenz erfolgte mit nicht-parametrischen Ansatz
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) wurden als Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation ausgewertet. Die Schätzung der kumulativen Kaplan-Meier-Inzidenz erfolgte mit nicht-parametrischen Ansatz.
200862 (MUSCA)	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) 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 zum Anteil der Exazerbationen wurden alle klinisch signifikanten Exazerbationen die On-Treatment, berücksichtigt, die zwischen Baseline (Woche 0) und der Abschlussvisite (Woche 24), die innerhalb von 28 Wochen nach Randomisierung erfolgt sein musste, auftraten. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) wurden als Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation ausgewertet. Die Schätzung der kumulativen Kaplan-Meier-Inzidenz erfolgte mit nicht-parametrischen Ansatz. Für die Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation wurden alle klinisch signifikanten Exazerbationen berücksichtigt, die zwischen Baseline (Woche 0) und Woche 24 auftraten.

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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) 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
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200862 (MUSCA)	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 MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) 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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	28 (42)	45 (68)
	Konfidenzintervall (%)	(29,8; 54,5)	(55,6; 79,1)
	Anzahl der Ereignisse, n	45	68
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation, % [2] (95% Konfidenzintervall)	43,5 (32,4; 56,5)	69,3 (57,9; 80,1)

Studie	**Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 24	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	1 (50)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(1,3; 98,7)	NBB
	Anzahl der Ereignisse, n	2	0
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2] (95% Konfidenzintervall)	50 (9,0; 99,4)	NBB

NBB=nicht berechenbar
[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation
[2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation
Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.49 20.50, 20.53, 20.54)

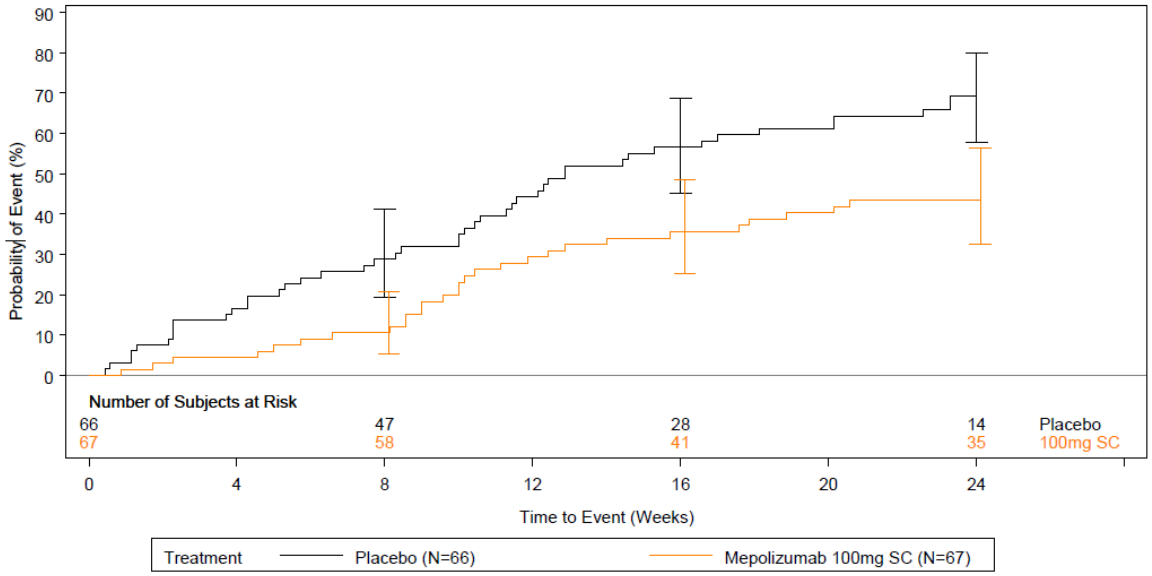


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-E-Population – MEA115575 (SIRIUS) ([59]GSK, 2018, Figure 20.02)

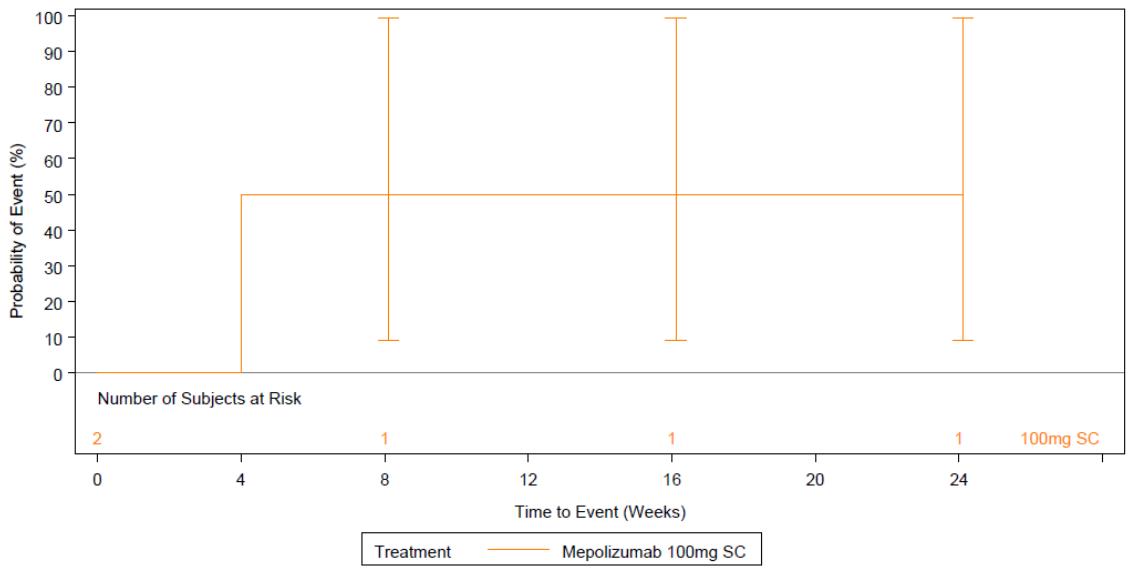


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-J-Population – MEA115575 (SIRIUS) ([59]GSK, 2018, Figure 20.01)

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) - MEA115588 (MENSA)

Studie	**Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	187	182
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	64 (34)	102 (56)
	95% Konfidenzintervall (%)	(27,5; 41,5)	(48,5; 63,4)
	Anzahl der Ereignisse, n	116	210
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2] (95% Konfidenzintervall)	34,1 (27,7; 41,4)	57,6 (50,4; 65,0)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	7	9
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32	
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	0	3 (33)

Studie	**Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 41,0)*	(7,5; 70,1)
	Anzahl der Ereignisse, n	0	6
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2] (95% Konfidenzintervall)	0 (NB)	33,3 (12,2; 71,8)

NB=nicht berechnet; *Eigene Berechnung
[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation
[2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.41, 20.42, 20.45, 20.46)

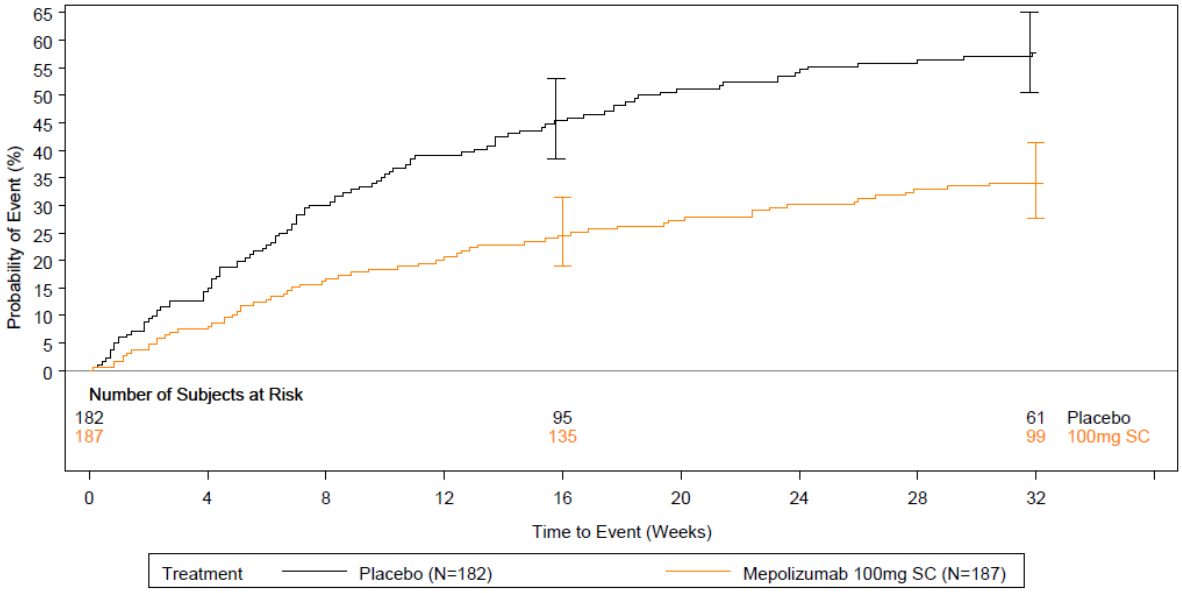


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-E-Population – MEA115588 (MENSA) ([60]GSK, 2018, Figure 20.02)

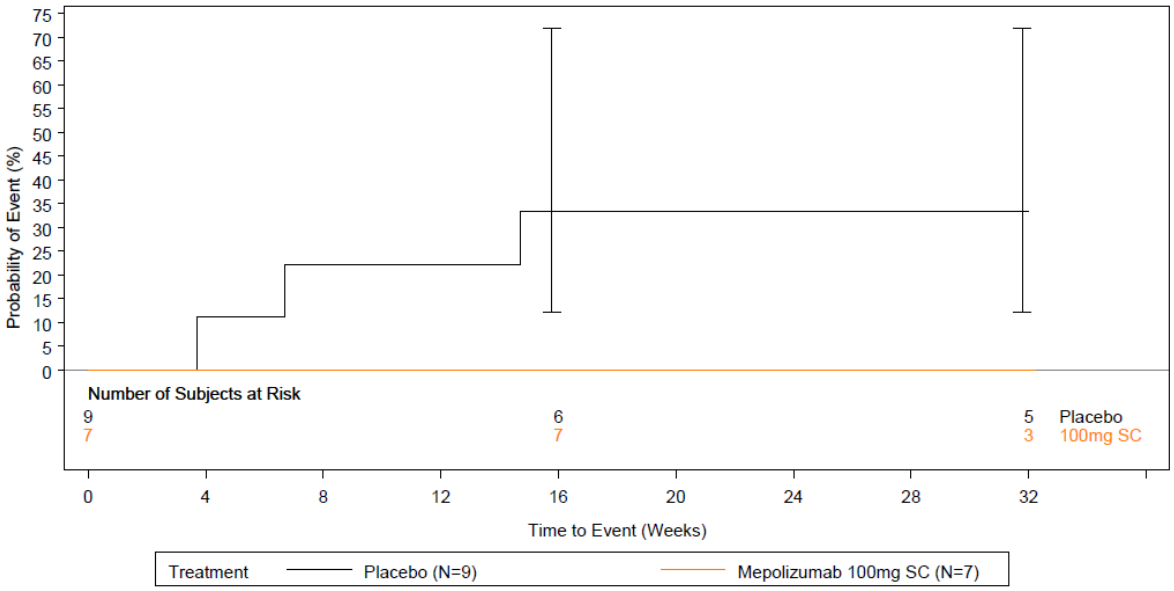


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-J-Population – MEA115588 (MENSA) ([60]GSK, 2018, Figure 20.01)

<u>200862 (MUSCA)</u>

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) - 200862 (MUSCA)

Studie	**Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	268	274
	Erhebungszeitraum	On-Treatment [1]	
	Anzahl der Patienten, n (%) [2]	56 (21)	112 (41)
	95% Konfidenzintervall	(16,2; 26,3)	(35,0; 47,0)
	Anzahl der Ereignisse, n	78	179
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [3] (95% Konfidenzintervall)	20,9 (16,5; 26,4)	41,4 (35,7; 47,6)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	6	3

Studie	**Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Erhebungszeitraum	On-Treatment [1]	
	Anzahl der Patienten, n (%) [2]	1 (17) [4]	1 (33)
	95% Konfidenzintervall	(0,4; 64,1)	(0,8; 90,6)
	Anzahl der Ereignisse, n	1	1
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [3] (95% Konfidenzintervall)	0 (NB) [4]	33,3 (5,5; 94,6)

NB=nicht berechnet
[1] Der On-Treatment Zeitraum ging von Baseline bis zur 24 Wochen Visite (diese musste innerhalb 28 Wochen nach Randomisierung erfolgt sein)
[2] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation
[3] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation
[4] Subjekt mit Exazerbation an Tag 176 wurde für die Auswertung des On-Treatment Zeitraums gewertet jedoch nicht für den 24 Wochenzeitraum
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.41, 20.42, 20.45, 20.46)

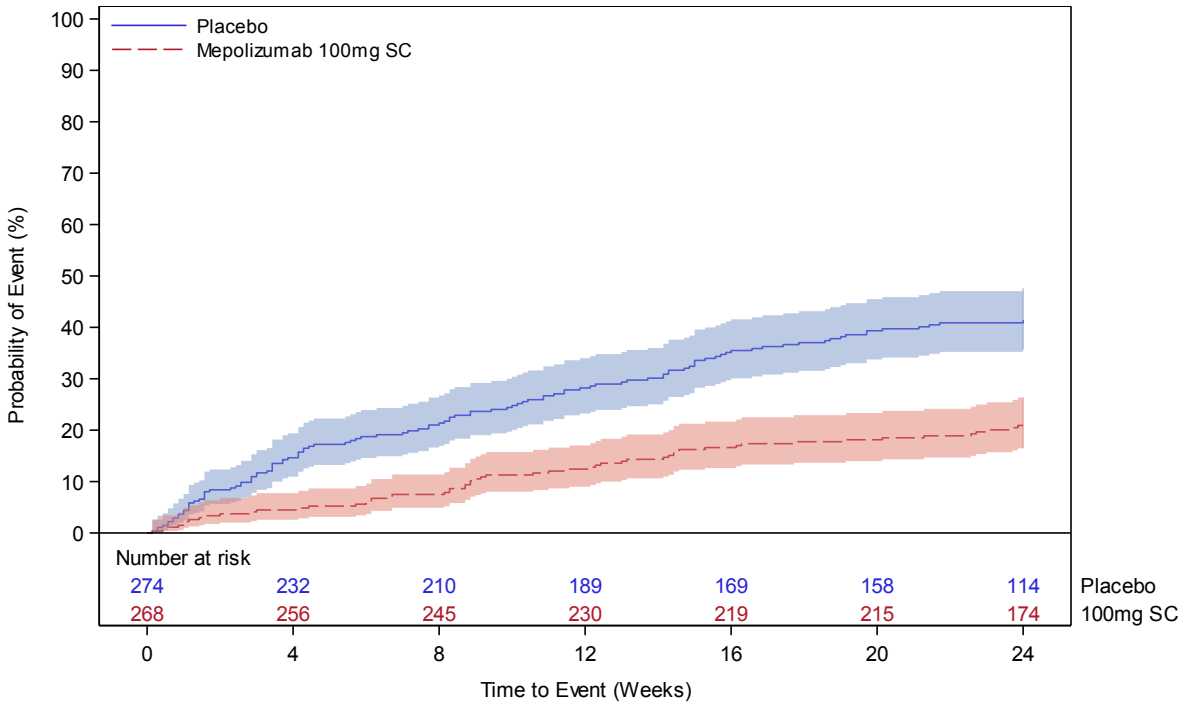


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-E-Population – 200862 (MUSCA) ([58]GSK, 2018, Figure 20.02)

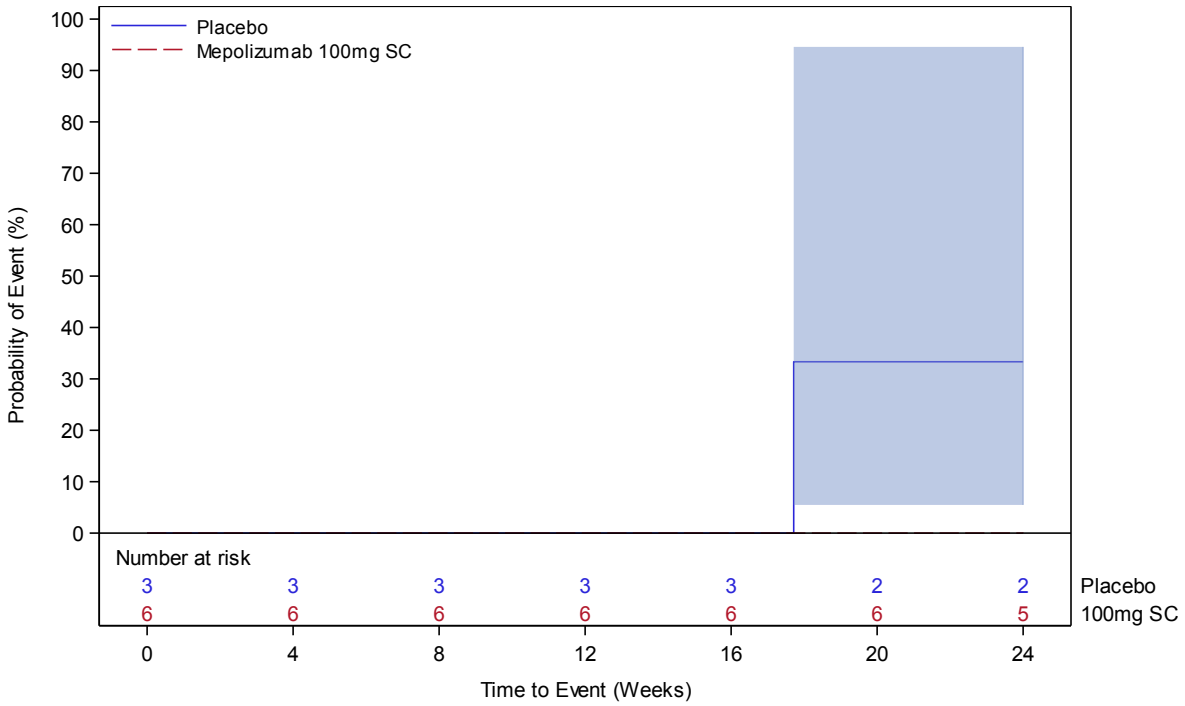


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-J-Population – 200862 (MUSCA) ([58]GSK, 2018, Figure 20.01)

Innerhalb der einzelnen RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) überlappen sich jeweils, soweit vorliegend, die Konfidenzintervalle zum Anteil an klinisch signifikanten Exazerbationen, sowie die Konfidenzintervalle zur Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene, wobei es keine jugendlichen Patienten im Vergleichsarm der MEA115575 (SIRIUS) gibt. Die Daten zum Anteil an Asthma-Exazerbationen sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in den untersuchten Studien.

In allen Studien zeigte sich, soweit vorliegend, eine deutlich niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation im Mepolizumab Behandlungsarm.

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.

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.

4.3.1.3.1.4 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 4-35: Operationalisierung von Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)

Studie	Operationalisierung
MEA115575 (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.
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.
200862 (MUSCA)	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) 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
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ergibt sich kein Hinweis für ein mögliches Verzerrungspotential.

Die Analyse des Endpunktes Notfallmedikation (nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) in der Studie MEA115588 (MENSA) berücksichtigte insgesamt 359 von 385 Patienten, damit lag die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten bei >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Baseline		
	n (%) [1]	67 (100)*	66 (100)*
	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]	64 (96)*	63 (95)*
	Mittelwert	0,3	0,2
	SD	1,14	0,40
	Median	0,0	0,0
	Min/Max	0/9	0/2
	Veränderung zu Baseline		
	Mittelwert	-0,3	-0,3

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	SD	0,86	0,64
	Median	0	0
	Min/Max	-3/4	-3/1
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0
	Baseline		
	n [1]	2 (100)*	0
	Mittelwert	0,9	NBB
	SD	1,24	NBB
	Median	0,9	NBB
	Min/Max	0/2	NBB
	Woche 21-24		
	n (%) [1]	2 (100)*	0
	Mittelwert	0,6	NBB
	SD	0,78	NBB
	Median	0,6	NBB
	Min/Max	0/1	NBB
	Veränderung zu Baseline		
	Mittelwert	-0,3	NBB
	SD	0,46	NBB
	Median	-0,3	NBB
	Min/Max	-1/0	NBB

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), Min=Minimum, Max=Maximum, NBB=nicht berechenbar
[1] Anzahl Patienten mit Angaben zum nächtlichen Erwachen; *Eigene Berechnung
Quellen: ([59]GSK, 2018Tabellen 20.55, 20.56)

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA)

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	187	182
	Baseline		
	n (%) [1]	187 (100)*	182 (100)*
	Mittelwert	0,8	0,7
	SD	1,09	1,09
	Median	0,5	0,3
	Min/Max	0/7	0/8
	Woche 29-32		
	n (%) [1]	176 (94)*	166 (91)*
	Mittelwert	0,3	0,3
	SD	0,60	0,85
	Median	0,0	0,0
	Min/Max	0/3	0/8
	Veränderung zu Baseline		
	Mittelwert	-0,5	-0,3
	SD	0,86	0,79
	Median	-0,2	0,0
	Min/Max	-6/1	-6/2
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	7	9
	Baseline		
	n (%) [1]	7 (100)*	9 (100)*
	Mittelwert	0,4	0,2
	SD	0,80	0,39
	Median	0,0	0,0
	Min/Max	0/2	0/1
	Woche 29-32		

Studie	**Ergebnisse für Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	n (%) [1]	7 (100)*	9 (100)*
	Mittelwert	0,1	0,0
	SD	0,18	0,09
	Median	0,0	0,0
	Min/Max	0/0	0/0
	Veränderung zu Baseline		
	Mittelwert	-0,3	-0,2
	SD	0,63	0,41
	Median	0,0	0,0
	Min/Max	-2/0	-1/0
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), Min=Minimum, Max=Maximum [1] Anzahl Patienten mit Angaben zum nächtlichen Erwachen; *Eigene Berechnung Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.47, 20.48)			

<u>200862 (MUSCA)</u>

Nicht zutreffend.

Bei den einzelnen RCTs MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) zeigt sich jeweils, soweit vorliegend, eine ähnliche Veränderung zu den Baselinewerten für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Für alle Patienten in den beiden Studien kann eine Verbesserung des nächtlichen Erwachens auf Grund von Asthma erreicht werden. Die Verbesserung ist in beiden Studien jeweils im Mepolizumab-Arm stärker oder mindestens gleichwertig. Dies gilt sowohl für die Population der Erwachsenen, als auch für die der Jugendlichen in der MEA115588 (MENSA). In der MEA115575 (SIRIUS) gibt es im Vergleichsarm keine jugendlichen Patienten. Insgesamt sind die Daten zur Notfallmedikation (nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in den untersuchten Studien.

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.

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.

4.3.1.3.1.5 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 4-39: Operationalisierung von Asthma Symptom Score

Studie	Operationalisierung
MEA115575 (SIRIUS)	Der 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. Der Asthma Symptom Score wurde ab Screening (Woche -8 / -3) bis V9 (Woche 24) täglich vom Patienten in einem eDiary erfasst. Der Asthma Symptom Score wurde zu Baseline und für den Studienzeitraum Woche 21 bis V9 (Woche 24) dargestellt.
MEA115588 (MENSA)	Der 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. Der Asthma Symptom Score wurde ab Screening (Woche -6 /-1) bis V10 (Woche 32) täglich vom Patienten in einem eDiary erfasst. Der Asthma Symptom Score wurde zu Baseline und für den Studienzeitraum Woche 29 bis V10 (Woche 32) dargestellt.
200862 (MUSCA)	Der 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. Der Asthma Symptom Score wurde über den gesamten Studienzeitraum täglich vom Patienten in einem eDiary erfasst. Der Asthma Symptom Score wurde zu Baseline und für den Studienzeitraum Woche 21 bis V8 (Woche 24) dargestellt.

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 4-40: 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
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	unklar	ja	ja	niedrig
200862 (MUSCA)	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 MEA115575 (SIRIUS) und 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Die Analyse des Endpunktes Asthma Symptom Score in der Studie MEA115588 (MENSA) berücksichtigte insgesamt 358von 385 Patienten, damit lag die relative Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten bei >5%. Die Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf die Analyse des Endpunktes konnte nicht eindeutig bestimmt werden, daher ist unklar ob das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.

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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Asthma Symptom Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Baseline		

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	n (%) [1]	67 (100)*	66 (100)*
	Mittelwert	1,9	1,9
	SD	1,40	1,36
	Median	1,6	1,7
	Min/Max	0/5	0/5
	Woche 21-24		
	n (%) [1]	64 (95)*	63 (95)*
	Mittelwert	1,5	1,8
	SD	1,42	1,42
	Median	1,1	1,3
	Min/Max	0/5	0/5
	Veränderung zu Baseline		
	Mittelwert	-0,4	-0,1
	SD	0,96	1,09
	Median	-0,2	0,0
	Min/Max	-3/2	-3/3
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0
	Baseline		
	n (%) [1]	2 (100)*	0
	Mittelwert	2,0	NBB
	SD	1,41	NBB
	Median	2,0	NBB
	Min/Max	1/3	NBB
	Woche 21-24		
	n (%) [1]	2 (100)*	NBB
	Mittelwert	1,2	NBB
	SD	0,28	NBB
	Median	1,2	NBB
	Min/Max	1/1	NBB
	Veränderung zu Baseline		

Studie	Ergebnisse für Asthma Symptom Score		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Mittelwert	-0,8	NBB
	SD	1,13	NBB
	Median	-0,8	NBB
	Min/Max	-2/0	NBB
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), Min=Minimum, Max=Maximum, NBB=nicht berechenbar [1] Anzahl Patienten mit Asthma Symptom Score, *Eigene Berechnung Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.57, 20.58)			

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Asthma Symptom Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA)

Studie	Ergebnisse für Asthma Symptom Score		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	187	182
	Baseline		
	n (%) [1]	187 (100)*	182 (100)*
	Mittelwert	1,6	1,6
	SD	1,25	1,25
	Median	1,3	1,5
	Min/Max	0/4	0/5
	Woche 29-32		
	n (%) [1]	176 (94)*	166 (91)*
	Mittelwert	1,0	1,3
	SD	1,21	1,26
	Median	0,5	0,9
	Min/Max	0/5	0/4
	Veränderung zu Baseline		
	Mittelwert	-0,6	-0,4
	SD	1,18	1,00
	Median	-0,4	-0,2

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Min/Max	-4/4	-4/3
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	7	9
	Baseline		
	n (%) [1]	7 (100)*	9 (100)*
	Mittelwert	1,0	0,6
	SD	0,90	0,65
	Median	1,0	0,8
	Min/Max	0/3	0/2
	Woche 29-32		
	n (%) [1]	7 (100)*	9 (100)*
	Mittelwert	0,4	0,3
	SD	0,56	0,48
	Median	0,0	0,1
	Min/Max	0/1	0/1
	Veränderung zu Baseline		
	Mittelwert	-0,6	-0,3
	SD	0,99	0,71
	Median	-0,3	-0,1
	Min/Max	-3/0	-2/1

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), Min=Minimum, Max=Maximum
[1] Anzahl Patienten mit Asthma Symptom Score; *Eigene Berechnung
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.49, 20.50)

200862 (MUSCA)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Asthma Symptom Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	268	274
	Baseline		
	n (%) [1]	268 (100)*	274 (100)*
	Mittelwert	1,6	1,5
	SD	1,14	1,13
	Median	1,5	1,3
	Min/Max	0/4	0/5
	Woche 21-24		
	n (%) [1]	260 (97)*	256 (93)*
	Mittelwert	0,9	1,0
	SD	1,02	1,06
	Median	0,5	0,9
	Min/Max	0/4	0/4
	Veränderung zu Baseline		
	Mittelwert	-0,7	-0,5
	SD	0,99	0,96
	Median	-0,6	-0,4
	Min/Max	-4/2	-4/4
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	6	3
	Baseline		
	n (%) [1]	6 (100)*	3 (100)*
	Mittelwert	0,9	1,1
	SD	0,91	0,56
	Median	0,5	1,4
	Min/Max	0/2	1/2
	Woche 21-24		

Studie	**Ergebnisse für Asthma Symptom Score**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	n (%) [1]	6 (100)*	3 (100)*
	Mittelwert	0,4	0,8
	SD	0,40	0,26
	Median	0,3	0,9
	Min/Max	0/1	1/1
	Veränderung zu Baseline		
	Mittelwert	-0,5	-0,4
	SD	0,52	0,31
	Median	-0,3	-0,5
	Min/Max	-1/0	-1/0

[1] Anzahl Patienten mit Asthma Symptom Score; *Eigene Berechnung
SD=Standard Deviation (Standardabweichung), Min=Minimum, Max=Maximum
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.47, 20.48)

Bei den einzelnen RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) zeigt sich jeweils, soweit vorliegend, eine ähnliche Veränderung zu den Baselinewerten für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene, wobei es keine jugendlichen Patienten im Vergleichsarm der MEA115575 (SIRIUS) gibt. Für alle Patienten in den Studien kann eine Verbesserung des Asthma Symptom Score erreicht werden. Diese Verbesserung ist in allen Studien jeweils im Mepolizumab-Arm stärker. Dies gilt sowohl für die Population der Erwachsenen, als auch für die der Jugendlichen. Insgesamt sind die Daten zum Asthma Symptom Score zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in den untersuchten Studien.

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.

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.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt: SGRQ 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 4-44: Operationalisierung von SGRQ Responder

Studie	Operationalisierung
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 das Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten 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. 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.
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 das Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten 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. 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.
200862 (MUSCA)	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 im Studienzentrum durch den Patienten auf Papier ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu Baseline (Woche 0), V3 (Woche 4), V5 (Woche 12), V7 (Woche 20) und zur Abschlussvisite (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 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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ Responder 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
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200862 (MUSCA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes SGRQ in den Studien MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) 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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Ergebnisse für SGRQ Responder**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	n [1]	67	66
	SGRQ Responder [2], n (%)	38 (56,7)	27 (40,9)
	95% Konfidenzintervall (%)	(44,0; 68,8)	(29,0; 53,7)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	n [1]	2	0
	SGRQ Responder [2], n (%)	2 (100)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(15,8; 100,0)	NBB
NBB=nicht berechenbar [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Gesamtscores ≥4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert			
Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.59, 20.60)			

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA)

Studie	**Ergebnisse für SGRQ Responder**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	187	182
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	n [1]	186	181

Studie	**Ergebnisse für SGRQ Responder**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	SGRQ Responder [2], n (%)	132 (71,0)	97 (53,6)
	95% Konfidenzintervall (%)	(63,9; 77,4)	(46,0; 61,0)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	7	9
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	n [1]	7	9
	SGRQ Responder [2], n (%)	5 (71,4)	8 (88,9)
	95% Konfidenzintervall (%)	(29,0; 96,3)	(51,8; 99,7)
[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Gesamtscores ≥4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert			
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.51, 20.52)			

200862 (MUSCA)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für SGRQ Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA)

Studie	**Ergebnisse für SGRQ Responder**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	268	274
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	n [1]	267	272
	SGRQ Responder [2], n (%)	195 (73,0)	150 (55,1)
	95% Konfidenzintervall (%)	(67,3; 78,3)	(49,0; 61,2)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	6	3
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	n [1]	6	3
	SGRQ Responder [2], n (%)	3 (50,0)	1 (33,3)
	95% Konfidenzintervall (%)	(11,8; 88,2)	(0,8; 90,6)

Studie	Ergebnisse für SGRQ Responder
[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Gesamtscores ≥4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert	
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.49, 20.50)	

Innerhalb der einzelnen RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) überlappen sich jeweils, soweit vorliegend, die Konfidenzintervalle zum Anteil der SGRQ Responder während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Die Daten zu SGRQ Respondern sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in den untersuchten Studien.

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.

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.

4.3.1.3.1.7 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 4-49: Operationalisierung von ACQ-5

Studie	Operationalisierung
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 das Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten, 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 Gesamtscore 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.
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 das Studienpersonal, im Studienzentrum durch den Patienten, 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 Gesamtscore 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.
200862 (MUSCA)	Der Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Der ACQ-5 wurde zu Baseline (Woche 0), V3 (Woche 4), V4 (Woche 8), V5 (Woche 12), V6 (Woche 16), V7 (Woche 20) und zu V8 (Woche 24) 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 Gesamtscore 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 4-50: 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
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200862 (MUSCA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes ACQ-5 in den Studien MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) 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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	n [1]	67	66
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	28 (41,8)	19 (28,8)
	95% Konfidenzintervall (%)	(29,8; 54,5)	(18,3; 41,3)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	n [1]	2	0
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	1 (50)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(1,3; 98,7)	NBB

NBB=nicht berechenbar
[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt
[2] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger
Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.61, 20.62)

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MEA115588 (MENSA)

Studie	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	187	182
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	n [1]	184	177

Studie	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	107 (58,2)	81 (45,8)
	95% Konfidenzintervall (%)	(50,7; 65,4)	(38,3; 53,4)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	7	9
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	n [1]	7	9
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	4 (57,1)	4 (44,4)
	95% Konfidenzintervall (%)	(18,4; 90,1)	(13,7; 78,8)
[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger			
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.53, 20.54)			

<u>200862 (MUSCA)</u>

Tabelle 4-53: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200862 (MUSCA)

Studie	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	268	274
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	n [1]	268	273
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	158 (59,0)	116 (42,5)
	95% Konfidenzintervall (%)	(52,8; 64,9)	(36,6; 48,6)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	6	3
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	n [1]	6	3
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	3 (50,0)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(11,8; 88,2)	NB

Studie	Ergebnisse für ACQ-5 Responder	
200862 (MUSCA)	**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
NB=nicht berechnet [1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger		
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.51, 20.52)		

Innerhalb der einzelnen RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) überlappen sich jeweils, soweit vorliegend, die Konfidenzintervalle zum Anteil der ACQ-5 Responder während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Dabei zeigte sich in allen Studien für Erwachsene und Jugendliche jeweils im Behandlungsarm mit Mepolizumab ein höherer Anteil von ACQ-5 Respondern. Insgesamt sind die Daten zum Endpunkt ACQ-5 Responder zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in den untersuchten Studien.

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.

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.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt: EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
MEA115575 (SIRIUS)	Nicht zutreffend.
MEA115588 (MENSA)	Nicht zutreffend.
200862 (MUSCA)	Der EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version) ist ein Patient Reported Outcome Instrument, das allgemein die Lebensqualität von Patienten, unabhängig vorliegender Erkrankungen, bewertet. Dieser besteht aus dem EQ-5D-Fragebogen und einer visuellen Analogskala (EQ-5D-5L VAS). Die EQ-5D-5L VAS ist eine vertikale Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 100. Je höher der angegebene Wert, desto besser wird die aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeschätzt. Die EQ-5D-5L VAS wurde zu Baseline (Woche 0), V3 (Woche 4), V5 (Woche 12) und V8 (Woche 24) 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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
200862 (MUSCA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS in der Studie 200862 (MUSCA) 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.

MEA115575 (SIRIUS)

Nicht zutreffend.

MEA115588 (MENSA)

Nicht zutreffend.

200862 (MUSCA)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA)

Studie	**Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	268	274
	Baseline		
	n (%) [1]	268 (100)*	272 (99)*
	Mittelwert	63,1	64,0
	SD	16,04	18,85
	Median	65,0	65,0
	Min/Max	7,5/100,0	0,0/100,0
	Woche 24		
	n (%) [1]	261 (97)*	259 (95)*
	Mittelwert	73,9	68,9
	SD	16,98	17,24
	Median	80,0	70,0
	Min/Max	20,0/100,0	20,0/100,0
	Veränderung zu Baseline		
	n [2]	261	257
	Mittelwert	10,7	4,6

Studie	**Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	SD	17,00	19,96
	Median	10,0	5,0
	Min/Max	-40,0/70,0	-65,0/75,0
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	6	3
	Baseline		
	n (%) [1]	6 (100)*	3 (100)*
	Mittelwert	75,2	80,0
	SD	28,79	13,23
	Median	85,0	85,0
	Min/Max	20,0/97,0	65,0/90,0
	Woche 24		
	n (%) [1]	6 (100)*	3 (100)*
	Mittelwert	82,7	71,7
	SD	9,63	23,63
	Median	82,5	80,0
	Min/Max	70,0/96,0	45,0/90,0
	Veränderung zu Baseline		
	n [2]	6	3
	Mittelwert	7,5	-8,3
	SD	23,56	10,41
	Median	3,5	-5,0
	Min/Max	-22,0/50,0	-20,0/0,0

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), Min=Minimum, Max=Maximum, *Eigene Berechnung,
[1] Anzahl Patienten mit EQ-5D VAS Angaben
[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.53, 20.54)

Bei der Studie 200862 (MUSCA) zeigt sich für den EQ-5D VAS im Behandlungsarm mit Mepolizumab eine ähnliche Veränderung im Vergleich zu den Baselinewerten für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Dies spricht für eine Vergleichbarkeit von Jugendlichen und Erwachsenen unter Behandlung mit Mepolizumab.

Die Werte der Veränderung zu Baseline im Kontrollarm liegen sowohl für Jugendliche als auch Erwachsene unter denen im Mepolizumab-Arm. Während im Mepolizumab-Arm sowohl Jugendliche als auch Erwachsene eine Steigerung der Lebensqualität zeigen, ist im Kontrollarm nur bei den Erwachsenen eine Steigerung der Lebensqualität zu erkennen, bei den Jugendlichen nimmt diese während der Studie ab. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in der untersuchten Studie.

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.

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.

4.3.1.3.1.9 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – RCT

4.3.1.3.1.9.1 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 4-57: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
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).
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).
200862 (MUSCA)	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 die zeitlich mit dem Medikament assoziiert werden können. 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 4-58: 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
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200862 (MUSCA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Analyse des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse in den Studien MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) 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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Anzahl von Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	55 (82)	61 (92)
	95% Konfidenzintervall (%)	(70,8; 90,4)	(83,2; 97,5)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	UEs, n (%)	2 (100)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(15,8; 100,0)	NBB
NBB=nicht berechenbar Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.63, 20.64)			

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	187	182
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	Anzahl von Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	147 (79)	152 (84)
	95% Konfidenzintervall (%)	(72,0; 84,3)	(77,3; 88,6)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	7	9
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	UEs, n (%)	5 (71)	6 (67)
	95% Konfidenzintervall (%)	(29,0; 96,3)	(29,9; 92,5)
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.55, 20.56)			

200862 (MUSCA)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**Safety-EVI-E**	
	N	267	275
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Anzahl von Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	189 (71)	204 (74)
	95% Konfidenzintervall (%)	(64,9; 76,2)	(68,6; 79,3)
	Population	**Safety-EVI-J**	
	N	6	3
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	UEs, n (%)	3 (50)	3 (100)
	95% Konfidenzintervall (%)	(11,8; 88,2)	(29,2; 100,0)
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.55, 20.56)			

Innerhalb der einzelnen RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) überlappen sich jeweils, soweit vorliegend, die Konfidenzintervalle zum Anteil der Personen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in den untersuchten Studien.

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.

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.

4.3.1.3.1.9.2 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 4-62: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MEA115575 (SIRIUS)	Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) 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).
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).
200862 (MUSCA)	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 4-63: 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
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200862 (MUSCA)	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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%), n (%)	1 (1)	12 (18)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 8,0)	(9,8; 29,6)

Studie	**Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
*Eigene Berechnung, NBB=nicht berechenbar Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.63, 20.64)			

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA)

Studie	**Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	187	182
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	15 (8)	25 (14)
	95% Konfidenzintervall (%)	(4,6; 12,9)	(9,1; 19,6)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	7	9
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	1 (14)	2 (22)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,4; 57,9)	(2,8; 60,0)
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.55, 20.56)			

200862 (MUSCA)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA)

Studie	**Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**Safety-EVI-E**	
	N	267	275
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	15 (6)	21 (8)
	95% Konfidenzintervall (%)	(3,2; 9,1)	(4,8; 11,4)
	Population	**Safety-EVI-J**	
	N	6	3
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (50)	3 (100)
	95% Konfidenzintervall (%)	(11,8; 88,2)	(29,2; 100,0)
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.55, 20.56)			

Innerhalb der einzelnen RCTs MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) überlappen sich jeweils, soweit vorliegend, die Konfidenzintervalle zum Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Dabei zeigte sich in beiden Studien für Erwachsene und Jugendliche jeweils im Behandlungsarm mit Mepolizumab ein geringerer Anteil von Patienten die ein SUE erlitten haben. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in den untersuchten Studien.

In der 200862 (MUSCA) ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE im Mepolizumab-Arm sowie im Kontrollarm bei Jugendlichen und Erwachsenen jeweils vergleichbar. Insgesamt zeigt sich in beiden Behandlungsarmen für die wenigen eingeschlossenen Jugendliche eine höhere Rate an Patienten mit mindestens einem SUE. In dieser Studie zeigte sich aber auch, für Erwachsene und für Jugendliche, ein jeweils im Behandlungsarm mit Mepolizumab geringerer Anteil von Patienten die ein SUE erlitten haben. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in der untersuchten Studie.

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.

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.

4.3.1.3.1.9.3 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 4-67: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
MEA115575 (SIRIUS)	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, 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.
MEA115588 (MENSA)	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, 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.
200862 (MUSCA)	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, 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 4-68: 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
MEA115575 (SIRIUS)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200862 (MUSCA)	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 MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) 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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	3 (4)	3 (5)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,9; 12,5)	(0,9; 12,7)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
*Eigene Berechnung, NBB=nicht berechenbar Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.63, 20.64)			

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA)

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	187	182
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (<1)	4 (2)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 2,9)	(0,6; 5,5)
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	7	9
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,0; 33,6)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.55, 20.56)			

200862 (MUSCA)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA)

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**Safety-EVI-E**	
	N	267	275
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (<1)	3 (1)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,1; 2,7)	(0,2; 3,2)
	Population	**Safety-EVI-J**	
	N	6	3
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 45,9)*	(0,0; 70,8)*

*Eigene Berechnung
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.55, 20.56)

Innerhalb der einzelnen RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) überlappen sich jeweils, soweit vorliegend, die Konfidenzintervalle zum Anteil der Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene, wobei es bei keinem Jugendlichen einen Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses gab. Bei Erwachsenen war der Anteil der Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses mit höchstens 5% ebenfalls sehr gering. In allen Studien war dieser Anteil im Behandlungsarm mit Mepolizumab geringer als im Kontrollarm. Insgesamt sind die Daten zu Studienabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in den untersuchten Studien.

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.

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.

4.3.1.3.1.9.4 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 4-72: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
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).
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).
200862 (MUSCA)	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 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 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse 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
MEA115588 (MENSA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
200862 (MUSCA)	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 MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) 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.

MEA115575 (SIRIUS)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115575 (SIRIUS)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	67	66
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n [1] (%)	7 (10)	4 (6)
	95% Konfidenzintervall (%)	(4,3, 20,3)	(1,7; 14,8)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n [1] (%)	4 (6)	3 (5)
	95% Konfidenzintervall (%)	(1,7; 14,6)	(0,9; 12,7)
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	4 (6)	2 (3)
	95% Konfidenzintervall (%)	(1,7; 14,6)	(0,4; 10,5)
	Anaphylaxie, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 5,4)*	(0,0; 5,4)*
	Infektionen, n [1] (%)	34 (51)	37 (56)
	95% Konfidenzintervall (%)	(38,2; 63,2)	(43,3; 68,3)
	Schwere Infektionen, n [1] (%)	1 (1)	4 (6)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 8,0)	(1,7; 14,8)
	Opportunistische Infektionen, n [1] (%)	0	1 (2)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 5,4)*	(0,0; 8,2)
	Neoplasien, n [1] (%)	0	3 (5)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 5,4)*	(0,9; 12,7)
	Malignome, n [1] (%)	0	3 (5)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 5,4)*	(0,9; 12,7)
	Herzerkrankungen, n [1] (%)	2 (3)	3 (5)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,4; 10,4)	(0,9; 12,7)
	Schwere Herzerkrankungen, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 5,4)*	(0,0; 5,4)*
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 5,4)*	(0,0; 5,4)*
	Schwere ischämische Ereignisse, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 5,4)*	(0,0; 5,4)*

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	2	0
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
	Anaphylaxie, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
	Infektionen, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
	Schwere Infektionen, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
	Opportunistische Infektionen, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
	Neoplasien, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
	Malignome, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
	Herzerkrankungen, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
	Schwere Herzerkrankungen, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
MEA115575 (SIRIUS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Schwere ischämische Ereignisse, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 84,2)*	NBB

*Eigene Berechnung, NBB=nicht berechenbar
[1] Anzahl von Personen mit mindestens einem Event während Verabreichung der Studienmedikation,
Quellen: ([59]GSK, 2018, Tabellen 20.65, 20.66)

MEA115588 (MENSA)

Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115588 (MENSA)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**ITT-EVI-E**	
	N	187	182
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n [1] (%)	17 (9)	11 (6)
	95% Konfidenzintervall (%)	(5,4; 14,2)	(3,1; 10,6)
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n [1] (%)	3 (2)	4 (2)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,3; 4,6)	(0,6; 5,5)
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n [1] (%)	15 (8)	7 (4)
	95% Konfidenzintervall (%)	(4,6; 12,9)	(1,6; 7,8)
	Anaphylaxie, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 2,0)*	(0,0; 2,0)*
	Infektionen, n [1] (%)	98 (52)	109 (60)
	95% Konfidenzintervall (%)	(45,0; 59,7)	(52,4; 67,1)
	Schwere Infektionen, n [1] (%)	6 (3)	5 (3)
	95% Konfidenzintervall (%)	(1,2; 6,9)	(0,9; 6,3)
	Opportunistische Infektionen, n [1] (%)	3 (2)	0

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,3; 4,6)	(0,0; 2,0)*
	Neoplasien, n [1] (%)	2 (1)	5 (3)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,1; 3,8)	(0,9; 6,3)
	Malignome, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 2,0)*	(0,0; 2,0)*
	Herzerkrankungen, n [1] (%)	4 (2)	4 (2)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,6; 5,4)	(0,6; 5,5)
	Schwere Herzerkrankungen, n [1] (%)	1 (<1)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 2,9)	(0,0; 2,0)*
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n [1] (%)	1 (<1)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 2,9)	(0,0; 2,0)*
	Schwere ischämische Ereignisse, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 2,0)*	(0,0; 2,0)*
	Population	**ITT-EVI-J**	
	N	7	9
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 32 Wochen	
	Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n [1] (%)	2 (29)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(3,7; 71,0)	(0,0; 33,6)*
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,0; 33,6)*
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n [1] (%)	2 (29)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(3,7; 71,0)	(0,0; 33,6)*
	Anaphylaxie, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,0; 33,6)*
	Infektionen, n [1] (%)	4 (57)	4 (44)
	95% Konfidenzintervall (%)	(18,4; 90,1)	(13,7; 78,8)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**		
MEA115588 (MENSA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Schwere Infektionen, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,0; 33,6)*
	Opportunistische Infektionen, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,0; 33,6)*
	Neoplasien, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,0; 33,6)*
	Malignome, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,0; 33,6)*
	Herzerkrankungen, n [1] (%)	0	1 (11)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,3; 48,2)
	Schwere Herzerkrankungen, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,0; 33,6)*
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,0; 33,6)*
	Schwere ischämische Ereignisse, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 41,0)*	(0,0; 33,6)*

*Eigene Berechnung
[1] Anzahl von Personen mit mindestens einem Event während Verabreichung der Studienmedikation,
Quellen: ([60]GSK, 2018, Tabellen 20.57, 20.58)

200862 (MUSCA)

Tabelle 4-76: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200862 (MUSCA)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Population	**Safety-EVI-E**	
	N	267	275
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n [1] (%)	7 (3)	7 (3)
	95% Konfidenzintervall (%)	(1,1; 5,3)	(1,0; 5,2)
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n [1] (%)	1 (<1)	2 (<1)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 2,1)	(0,1; 2,6)
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n [1] (%)	6 (2)	6 (2)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,8; 4,8)	(0,8; 4,7)
	Anaphylaxie, n [1] (%)	0	1 (<1)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 1,4)*	(0,0; 2,0)
	Infektionen, n [1] (%)	110 (41)	123 (45)
	95% Konfidenzintervall (%)	(35,2; 47,4)	(38,8; 50,8)
	Schwere Infektionen, n [1] (%)	4 (1)	4 (1)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,4; 3,8)	(0,4; 3,7)
	Opportunistische Infektionen, n [1] (%)	2 (<1)	2 (<1)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,1; 2,7)	(0,1; 2,6)
	Neoplasien, n [1] (%)	3 (1)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,2; 3,2)	(0,0; 1,3)*
	Malignome, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 1,4)*	(0,0; 1,3)*
	Herzerkrankungen, n [1] (%)	4 (1)	9 (3)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,4; 3,8)	(1,5; 6,1)
	Schwere Herzerkrankungen, n [1] (%)	1 (<1)	1 (<1)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 2,1)	(0,0; 2,0)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n [1] (%)	2 (<1)	4 (1)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,1; 2,7)	(0,4; 3,7)
	Schwere ischämische Ereignisse, n [1] (%)	0	1 (<1)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 1,4)*	(0,0; 2,0)
	Population	**Safety-EVI-J**	
	N	6	3
	Erhebungszeitraum	Baseline bis 24 Wochen	
	Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n [1] (%)	1 (17)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,4; 64,1)	(0,0; 70,8)*
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n [1] (%)	1 (17)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,4; 64,1)	(0,0; 70,8)*
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n [1] (%)	1 (17)	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,4; 64,1)	(0,0; 70,8)*
	Anaphylaxie, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 45,9)*	(0,0; 70,8)*
	Infektionen, n [1] (%)	2 (33)	3 (100)
	95% Konfidenzintervall (%)	(4,3; 77,7)	(29,2; 100,0)
	Schwere Infektionen, n [1] (%)	0	1 (33)
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 45,9)*	(0,8; 90,6)
	Opportunistische Infektionen, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 45,9)*	(0,0; 70,8)*
	Neoplasien, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 45,9)*	(0,0; 70,8)*
	Malignome, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 45,9)*	(0,0; 70,8)*
	Herzerkrankungen, n [1] (%)	0	0

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		
200862 (MUSCA)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**	**Placebo**
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 45,9)*	(0,0; 70,8)*
	Schwere Herzerkrankungen, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 45,9)*	(0,0; 70,8)*
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 45,9)*	(0,0; 70,8)*
	Schwere ischämische Ereignisse, n [1] (%)	0	0
	95% Konfidenzintervall (%)	(0,0; 45,9)*	(0,0; 70,8)*

*Eigene Berechnung
[1] Anzahl von Personen mit mindestens einem Event während Verabreichung der Studienmedikation
Quellen: ([58]GSK, 2018, Tabellen 20.57, 20.58)

Innerhalb der einzelnen RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) überlappen sich jeweils, soweit vorliegend, die Konfidenzintervalle zum Anteil der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Insgesamt sind die Daten zu unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in den untersuchten Studien.

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.

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.

4.3.1.3.1.10 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.

In dem vorliegenden Dossier werden keine Subgruppenauswertungen dargestellt. Die Auswertung der Studien nach Subgruppen für Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte, wie gemäß Modulvorlage gefordert, werden für die vorliegende Nutzenbewertung für die pädiatrische Anwendung von Mepolizumab weder methodisch noch inhaltlich als sinnvoll erachtet.

Die Patientenzahlen der relevanten Populationen der Jugendlichen in den relevanten Behandlungsarmen der identifizierten RCTs sind mit insgesamt 2 bis 16 Patienten in einer Studie sehr niedrig. Eine weitere Aufteilung in Subgruppen würde aufgrund dieser geringen Patientenzahlen keine verlässlichen Aussagen zulassen. Auch die vom IQWiG ([61]IQWiG, 2017) genannte Untergrenze für die regelhafte Durchführung von Subgruppenanalysen von mindestens 10 Personen in jeder Subgruppe wird in jeder der identifizierten Studien unterschritten.

4.3.1.3.2 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 0 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.

Tabelle 4-77: Vergleich der Effekte zwischen Erwachsenen und Jugendlichen - RCTs

Endpunkt	**Studie**	**Erwachsene** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E		**Jugendliche / Kinder** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J	
Morbidität					
OCS-Reduktion[1]					
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf ≤5 mg/Tag, %, (95%-KI (%))	**MEA115575 (SIRIUS)**	Verum (n=67) Placebo (n=66)	55 (42,6; 67,4) 32 (20,9; 44,4)	Verum (n=2) Placebo (n=0)	0 (0,0; 84,2) NBB
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 0 mg/Tag %, (95%-KI (%))	**MEA115575 (SIRIUS)**	Verum (n=67) Placebo (n=66)	15 (7,4; 25,7) 8 (2,5; 16,8)	Verum (n=2) Placebo (n=0)	0 (0,0; 84,2) NBB

Endpunkt	**Studie**	**Erwachsene** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E		**Jugendliche / Kinder** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J	
Morbidität					
Klinisch signifikante Exazerbationen					
Asthma Exazerbationen (Anteil) klinisch signifikante Exazerbationen %, (95%-KI (%))	**MEA115575 (SIRIUS)**	Verum (n=67) Placebo (n=66)	42 (29,8; 54,5) 68 (55,6; 79,1)	Verum (n=2) Placebo (n=0)	50 (1,3; 98,7) NBB
	MEA115588 (MENSA)	Verum (n=187) Placebo (n=182)	34 (27,5; 41,5) 56 (48,5; 63,4)	Verum (n=7) Placebo (n=9)	0 (0,0; 41,0)* 33 (7,5; 70,1)
	200862 (MUSCA)	Verum (n=268) Placebo (n=274)	21 (16,2; 26,3) 41 (35,0; 47,0)	Verum (n=6) Placebo (n=3)	17 (0,4; 64,1) 33 (0,8; 90,6)
Asthma Exazerbationen (Jahresrate), klinisch signifikante Exazerbationen, Jahresrate (95%-KI)	**MEA115575 (SIRIUS)**	Verum (n=67) Placebo (n=66)	1,41 (1,04; 1,90) 2,11 (1,65; 2,69)	Verum (n=2) Placebo (n=0)	NBB NBB
	MEA115588 (MENSA)	Verum (n=187) Placebo (n=182)	0,84 (0,66; 1,06) 1,76 (1,45; 2,14)	Verum (n=7) Placebo (n=9)	0 (0,0; 0,0) 1,07 (0,32; 3,63)
	200862 (MUSCA)	Verum (n=268) Placebo (n=274)	0,51 (0,39; 0,66) 1,22 (1,01; 1,46)	Verum (n=6) Placebo (n=3)	0,35 (0,05; 2,51) 0,71 (0,10; 5,03)

[1]: Endpunkt wurde in folgenden Studien nicht erhoben: MEA115588 (MENSA), 200862 (MUSCA), 201312 (Endpunkt nicht für Jugendliche erhoben), 204471 (OSMO)
NZ=nicht zutreffend; NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnung
Quellen sowie Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte zu Baseline sind in Kapitel 4.3 angegeben

Für den Endpunkt OCS-Reduktion in der MEA115575 (SIRIUS) (mit seinen beiden Operationalisierungen „≤5 mg/Tag“ und „0 mg/Tag“) zeigt sich Folgendes:

- Es liegen nur wenig Daten für Jugendliche (n=2, nur im Mepolizumab-Arm) aus der MEA115575 (SIRIUS) vor.
- Die Konfidenzintervalle für die Anteile der Responder bei den Endpunkten der OCS-Reduktion überlappen sich.

Innerhalb der RCTs zeigt sich für den Endpunkt Klinisch signifikante Exazerbationen (mit seinen beiden Operationalisierungen „Anteil klinisch signifikanter Exazerbationen“ und „Jahresrate klinisch signifikanter Exazerbationen“), für den Daten für Jugendliche und Erwachsene aus allen drei RCTs vorliegen, Folgendes:

- In der Population der MEA115575 (SIRIUS), die zum Zusatznutzen von Mepolizumab bei Erwachsenen führte, kam es im Kontrollarm bei 69% und unter Mepolizumab bei 42% der Patienten zu Exazerbationen, das zugehörige Relative Risiko lag bei 0,6 (95%-KI: (0,44; 0,84)) und einem P-Wert von 0,002.
- Die hier im Dossier minimal abweichenden Werte (68% zu 42% Exazerbationen) erklären sich durch die auf Grund der geringen Anzahl (n=1) nicht ausgeschlossenen Patienten. Dies stellt jedoch qualitativ keinen Unterschied bezüglich der Signifikanz der Effekte von Mepolizumab gegenüber dem Vergleichsarm dar.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der einzelnen Studien sind ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich jeweils.
- Beim Vergleich zwischen den Erwachsenen aus der Studie MEA115575 (SIRIUS) (bei denen ein signifikanter Effekt im Erwachsenen-Dossier gezeigt wurde) und den Jugendlichen aus den anderen Studien sind ebenfalls ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Bei der Studie MEA115588 (MENSA) kam es bei den sieben mit Mepolizumab behandelten Jugendlichen zu keiner klinisch signifikanten Exazerbation.

Weitere Endpunkte:

Für den Endpunkt Mortalität zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Insgesamt ist es zu jeweils nur einem Todesfall eines Erwachsenen im Kontrollarm der Studie MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS) gekommen. Es gab keine Todesfälle bei Jugendlichen.

- Es ist von einer Ähnlichkeit des Auftretens von Todesfällen für Jugendliche im Alter ≥12 und <18 im Vergleich zu Erwachsenen auszugehen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Exazerbation (mit der Operationalisierung Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation) zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle RCTs erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der einzelnen Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich jeweils.

Für den Endpunkt Asthma Symptom Score zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für die drei RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) erfasst.
- Es zeigt sich in allen Studien eine ähnliche Veränderung zum Ende der Behandlungsdauer im Vergleich zu den Baselinewerten für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Außerdem kann in allen Studien in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung des Asthma Symptom Score erreicht werden. Die Verbesserung ist in allen Studien jeweils im Mepolizumab-Arm stärker. Dies gilt sowohl für die Population der Erwachsenen, als auch für die der Jugendlichen. Insgesamt sind die Daten zum Asthma Symptom Score zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Für den Endpunkt Notfallmedikation (nächtliches Erwachen aufgrund von Asthmasymptomen) zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für die beiden RCTs MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) erfasst.
- Bei den RCTs MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) zeigt sich eine ähnliche Veränderung zu den Baselinewerten für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Für alle Patienten in den beiden Studien kann eine Verbesserung des nächtlichen Erwachens auf Grund von Asthma erreicht werden. Die Verbesserung ist in beiden Studien jeweils im Mepolizumab stärker oder mindestens gleichwertig. Dies gilt sowohl für die Population der Erwachsenen, als auch für die der Jugendlichen in der MEA115588 (MENSA). In der MEA115575 (SIRIUS) gibt es im Vergleichsarm keine jugendlichen Patienten. Insgesamt sind die Daten zur Notfallmedikation (nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Für den Endpunkt SGRQ Responder zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle drei RCTs erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der einzelnen Studien sind jeweils ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

Für den Endpunkt ACQ-5 Responder zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle drei RCTs erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der einzelnen Studien sind jeweils ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle, soweit vorliegend, überlappen sich allesamt.
- Der Anteil von ACQ-5 Respondern ist in allen drei Studien jeweils im Mepolizumab-Arm höher.

Für den Endpunkt EQ-5D zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für die Studie 200862 (MUSCA) erfasst.
- Es zeigt sich eine ähnliche Veränderung im Vergleich zu den Baselinewerten der EQ-5D VAS Skala für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene im Behandlungsarm mit Mepolizumab. Dies spricht für eine Vergleichbarkeit von Jugendlichen und Erwachsenen unter Behandlung mit Mepolizumab. Die Werte der Veränderung zu Baseline im Kontrollarm liegen sowohl für Jugendliche als auch Erwachsene unter denen im Mepolizumab-Arm. Während im Mepolizumab-Arm sowohl Jugendliche als auch Erwachsene eine Steigerung der Lebensqualität zeigen, ist im Kontrollarm nur bei den Erwachsenen eine Steigerung der Lebensqualität zu erkennen, bei den Jugendlichen nimmt diese während der Studie ab.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle RCTs erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich in fast allen Fällen.

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Innerhalb der einzelnen Studien MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) überlappen sich die Konfidenzintervalle zum Anteil der Personen mit

mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene.

- In beiden Studien zeigte sich für Erwachsene und Jugendliche jeweils im Behandlungsarm mit Mepolizumab ein geringerer Anteil von Patienten, die ein SUE erlitten haben.
- In der 200862 (MUSCA) ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis im Behandlungsarm mit Mepolizumab wie auch im Kontrollarm bei den wenigen eingeschlossenen Jugendlichen höher als bei den Erwachsenen.
- Innerhalb der Jugendlichen bzw. der Erwachsenen ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE im Mepolizumab-Arm im Vergleich zum Kontrollarm vergleichbar.
- In der 200862 (MUSCA) zeigte sich für Erwachsene und Jugendliche jeweils im Behandlungsarm mit Mepolizumab ein geringerer Anteil von Patienten, die ein SUE erlitten haben.

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der einzelnen Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt, wobei es bei keinem Jugendlichen einen Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses gab.
- In allen Studien war der Anteil der Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen während Verabreichung der Studienmedikation im Behandlungsarm mit Mepolizumab geringer als im Kontrollarm.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt*** *4.3.1.2* ***und stellen Sie Informationen analog Abschnitt*** *4.3.1.2* ***zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2> <Studie 3>	● ●		● ●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-83: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten F	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-84: 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 4-85: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 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 zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-86: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Unterlagen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
200363	Ja	Ja	Teil A abgeschlossen; Teil B abgeschlossen	12 Wochen (Teil A) 52 Wochen (Teil B)	Mepolizumab 40 mg s.c. (<40 kg Körpergewicht zu Studienbeginn) Mepolizumab 100 mg s.c. (≥40 kg Körpergewicht bei Studienbeginn) Teil A: Eine Dosis alle 4 Wochen für 12 Wochen Teil B: Eine Dosis alle 4 Wochen für 52 Wochen

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
MEA115661 (COSMOS)	Ja (Teil der Extrapolations-strategie)	Ja	Abgeschlossen	52 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c.
201312	Nein	Ja	Abgeschlossen	Bis zu 172 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c.
204471 (OSMO)	Nein	Ja	Abgeschlossen	32 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c.
205667	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c. (flüssige Formulierung des Wirkstoffs)
204959	Nein	Ja	Abgeschlossen	12 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c. (flüssige Formulierung des Wirkstoffs)
201956	Nein	Ja	Laufend	Bis Mepolizumab für Studienteilnehmer in ihrem jeweiligen Herkunftsland kommerziell verfügbar ist	Mepolizumab 100 mg s.c. für Erwachsene und Jugendliche; Mepolizumab 40 mg s.c. (<40 kg Körpergewicht zu Studienbeginn) bzw. Mepolizumab 100 mg s.c. (≥40 kg Körpergewicht bei Studienbeginn) für Kinder von 6-11 Jahren

Der Studienstatus ist zum 17.07.2018 abgebildet.

Anmerkungen zu Tabelle 4-86:

- es werden nur Studien ausgewählt in denen auch, oder ausschließlich, Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden und die ganz oder teilweise in dem Anwendungsgebiet schweres refraktäres eosinophiles Asthma liegen

- die Spalte Zulassungsstudie wird dabei auf die Indikationserweiterung für Kinder und Jugendliche bezogen; nur für Studien, die für die Indikationserweiterung eingereicht wurden, wird die Spalte mit „ja“ beantwortet

- Studien die RCTs sind und im Anwendungsgebiet liegen, werden in Abschnitt *4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers* gelistet

Tabelle 4-87: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
205667	E5
204959	E5
201956	A1

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)

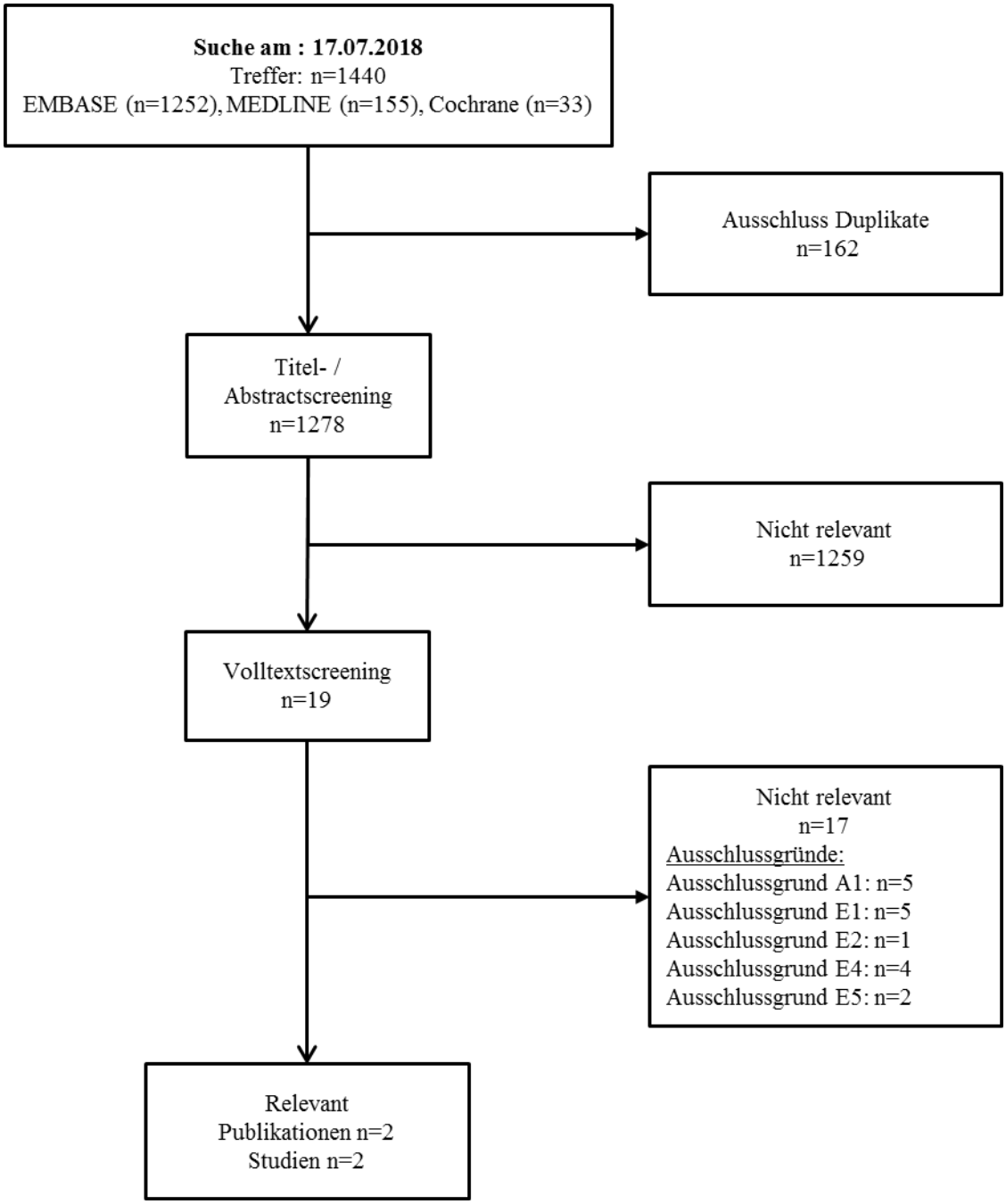


Abbildung 13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 17.07.2018 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline und Embase. Anhang 4-A4 beschreibt die Suchstrategie und Zahl der identifizierten Publikationen pro Datenbank. Das Flussdiagramm (Abbildung 13) zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der Literaturrecherche. Insgesamt ergaben sich aus den drei Datenbanken 1440 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (162)

wurden 1278 Publikationen einem Titel-/Abstractscreening unterzogen. Aufgrund dieses Screenings wurden 1259 Studien ausgeschlossen.

Die verbleibenden 19 Publikationen wurden einem Volltextscreening unterzogen. Zwei Reviewer sichteten unabhängig voneinander die ausgewählten Publikationen. 17 Publikationen wurden nach dem Volltextscreening aus den folgenden Gründen ausgeschlossen: Unvollständige Studieninformation (n=5), Patientenpopulation (n=5), Intervention (n=1), Studientyp (n=4), Studiendauer (n=2). Insgesamt erfüllten 2 Publikationen (2 Studien) die Ein- und Ausschlusskriterien.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-88: 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)
200363	clinicaltrials.gov: NCT02377427 ([62]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2014-002666-76 ([63]EUCTR, 2015) WHO ICTRP: EUCTR2014-002666-76-GB ([64]ICTRP, 2015) NCT02377427 ([65]ICTRP, 2018)	ja	nein	abgeschlossen
MEA115661 (COSMOS)	clinicaltrials.gov: NCT01842607 ([66]ClinicalTrials.gov, 2017) EU-CTR: 2012-001644-21 ([67]EUCTR, 2013) WHO ICTRP: EUCTR2012-001644-21-BE ([68]ICTRP, 2015) NCT01842607 ([69]ICTRP, 2017) PharmNet.Bund: 2012-001644-21 ([70]PharmNet.Bund, 2015)	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)**
201312 (COSMEX)	clinicaltrials.gov: NCT02135692 ([71]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2014-000314-54 ([72]EUCTR, 2014) WHO ICTRP: EUCTR2014-000314-54-IT ([73]ICTRP, 2018) NCT02135692 ([74]ICTRP, 2018) PharmNet.Bund: 2014-000314-54 ([75]PharmNet.Bund, 2016)	ja	nein	abgeschlossen
204471 (OSMO)	clinicaltrials.gov: NCT02654145 ([76]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2015-003697-32 ([77]EUCTR, 2015) WHO ICTRP: EUCTR2015-003697-32-NL ([78]ICTRP, 2017) NCT02654145 ([79]ICTR, 2018) PharmNet.Bund: 2015-003697-32 ([80]PharmNet.Bund, 2017)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Recherche ist zum 17.07.2018 abgebildet.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-89: 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])**
200363	ja	ja	nein	ja ([81]GSK, 2017;[82]GSK, 2018)	ja clinicaltrials.gov: NCT02377427 ([62]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2014-002666-76 ([63]EUCTR, 2015) WHO ICTRP: EUCTR2014-002666-76-GB ([64]ICTRP, 2015) NCT02377427 ([65]ICTRP, 2018)	nein
MEA115661 (COSMOS)	ja (Teil der Extrapolations strategie)	ja	nein	ja ([83]GSK, 2015)	ja clinicaltrials.gov: NCT01842607 ([66]ClinicalTrials.gov, 2017) EU-CTR: 2012-001644-21 ([67]EUCTR, 2013) WHO ICTRP: EUCTR2012-001644-21-BE ([68]ICTRP, 2015) NCT01842607 ([69]ICTRP, 2017) PharmNet.Bund: 2012-001644-21 ([70]PharmNet.Bund, 2015)	ja ([84]Lugogo, et al., 2016)

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])**
201312	nein	ja	nein	ja ([85]GSK, 2018)	ja clinicaltrials.gov: NCT02135692 ([71]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2014-000314-54 ([72]EUCTR, 2014) WHO ICTRP: EUCTR2014-000314-54-IT ([73]ICTRP, 2018) NCT02135692 ([74]ICTRP, 2018) PharmNet.Bund: 2014-000314-54 ([75]PharmNet.Bund, 2016)	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])**
204471 (OSMO)	nein	ja	nein	ja ([86]GSK, 2017)	ja clinicaltrials.gov: NCT02654145 ([76]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2015-003697-32 ([77]EUCTR, 2015) WHO ICTRP: EUCTR2015-003697-32-NL ([78]ICTRP, 2017) NCT02654145 ([79]ICTR, 2018) PharmNet.Bund: 2015-003697-32 ([80]PharmNet.Bund, 2017)	Ja ([87]ClinicalTrials.gov, 2018)

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.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 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 4-90: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
200363	Offene, multizentrische, Phase II Studie Teil A: pharmakokinetische/ pharmakodynamische Phase Teil B: Langzeit-Sicherheits-/pharmakodynamische Phase	Kinder (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma.	Teil A Mepolizumab 40 mg s.c. (Körpergewicht <40 kg) (n=26) Mepolizumab 100 mg s.c. (Körpergewicht ≥40 kg) (n=10) Teil B Mepolizumab 40 mg s.c. (Körpergewicht <40 kg) (n=20) Mepolizumab 100 mg s.c. (Körpergewicht ≥40 kg) (n=10) 4 Patienten vom Behandlungsarm Mepolizumab 40 mg s.c. wechselten während der Behandlungszeit Teil B in den Behandlungsarm Mepolizumab 100 mg s.c..	Teil A Run-in: bis zu 2 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 8 Wochen Teil B Behandlungsphase: 52 Wochen Nachbeobachtung: 8 Wochen	Teil A 13 Zentren in 5 Ländern: Japan (3), Polen (2), UK (6), USA (2) Teil B 12 Zentren in 4 Ländern: Japan (4), Polen (2), UK (4), USA (2) Studienzeitraum Teil A: 08/2015 – 12/2016 Teil B: 01/2016 – 01/2018	Primärer Endpunkt: Schätzungen von Clearance, $AUC_{[0-inf]}$, C_{max} und terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{½}$) von Mepolizumab (abgeleitet von dem PK-Populationsmodell) Veränderung der absoluten Eosinophilenzahl im Blut an Woche 12 Sekundäre Endpunkte: Veränderung des ACQ-7 an Woche 12 im Vergleich zu Baseline Veränderung des ACQ-7 an Woche 4, 8, 16 und 20 im Vergleich zu Baseline Veränderung des C-ACT an Woche 12 im Vergleich zu Baseline Veränderung des C-ACT an Woche 4, 8, 16 und 20 im Vergleich zu Baseline Auftreten unerwünschter Ereignisse Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt

MEA115661 (COSMOS)	Multizentrische, offene, Langzeit-Sicherheitsstudie	Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma; Studienteilnehmer der MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA)	Mepolizumab 100 mg s.c. N=651, davon 525 Patienten aus MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) und 126	Lückenloser Übergang von MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA) (letzte Visite war gleichzeitig die Baseline Visite (Visite 1) von MEA115661 (COSMOS). 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	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) Studienzeitraum: 05/2013 - 03/2015	<u>Primärer Endpunkt:</u> Unerwünschte Ereignisse einschließlich systemischer Reaktionen (allergischer/IgE-vermittelter und nicht-allergischer) und Reaktionen an der Einstichstelle <u>Sekundäre Endpunkte:</u> 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 Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
201312	Multizentrische, offene Langzeitstudie	Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten	Mepolizumab 100 mg s.c. (n=339)	Lückenloser Übergang von Studie 115661 (COSMOS) Behandlungsdauer: 172 Wochen (letzte Medikationsverabreichung in Woche 168)	116 Studienzentren in 18 Ländern: Argentinien (5), Australien (4), Belgien (4), Kanada (9), Chile (3), Tschechien (5), Frankreich (10), Deutschland (12), Italien (7), Japan (13), Korea (7), Niederlande (2), Polen (2), Russland (4), Spanien (5), Ukraine (4), UK (4), USA (16) Studienzeitraum: 05/2014 – 10/2017	Primäre Endpunkte: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) Auftreten unerwünschter Ereignisse Sekundäre Endpunkte: ACQ-5 FEV_1 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 und nicht-allergischer) und Reaktionen an der Einstichstelle Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
204471 (OSMO)	Multizentrische, Offene, einarmige Phase IIIb/IV Studie.	Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die unter Omalizumab nicht optimal kontrolliert waren	Mepolizumab 100 mg s.c. (n=145)	Run-in: 1-4 Wochen Behandlungsdauer: 32 Wochen (letzte Medikationsverabreichung in Woche 28)	46 Studienzentren in 9 Ländern: Argentinien (6), Belgien (1), Kanada (8), Frankreich (8), Deutschland (4), Niederlande (2), Spanien (6), Schweden (2), USA (9) Studienzeitraum: 03/2016 - 05/2017	Primärer Endpunkt: Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 32 im Vergleich zu Baseline Sekundäre Endpunkte: Durchschnittliche Veränderung des SGRQs an Woche 32 im Vergleich zu Baseline Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma Exazerbationen über den 32-wöchigen Studienzeitraum Verhältnis des Eosinophilenspiegels im Blut an Woche 32 im Vergleich zu Baseline Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt
Quellen: ([81]GSK, 2017;[83]GSK, 2015;[85]GSK, 2018;[86]GSK, 2017)						

Tabelle 4-91: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vorbehandlung Begleitmedikation
200363	Mepolizumab 40 mg s.c. (Körpergewicht <40 kg) oder Mepolizumab 100 mg s.c. (Körpergewicht ≥40 kg)	Vorbehandlung mit ICS (>200 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich) in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 (mit oder ohne Erhaltungs-OCS) und einer zusätzlichen Kontrollmedikation. Albuterol/Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt und wurde zur Verfügung gestellt. Als Begleitmedikation waren bestehende Asthmatherapie, zusätzliche Kontrollmedikation, OCS, schwache topische Kortikosteroide, sowie Paracetamol.
MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab 100 mg s.c.	Teilnahme an MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA) Vorbehandlung mit mindestens einer zusätzlichen Kontrollmedikation (wie ICS oder ähnliches). Dosierung der Kontrollmedikation sollte während der Studie beibehalten werden.
201312	Mepolizumab 100 mg s.c.	Teilnahme an MEA115661 (COSMOS) Asthmakontrollmedikation mit ICS (≥500 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich) in den letzten 8 Monate.
204471 (OSMO)	Mepolizumab 100 mg s.c.	Vorbehandlung mit Omalizumab für mindestens 4 Monate vor Visite 1. Vorbehandlung mit hochdosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 (mit oder ohne Erhaltungs-OCS) und einer zusätzlichen Kontrollmedikation. Albuterol/Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt und wurde zur Verfügung gestellt.

Für die Nutzenbewertung werden neben den randomisierten kontrollierten Studien MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA), und 200862 (MUSCA) auch die einarmigen Studien 200363, MEA115661 (COSMOS), 204471 (OSMO) und 201312 als weitere Untersuchungen herangezogen.

Die Interventionen in den eingeschlossenen Studien MEA115661 (COSMOS), 204471 (OSMO) und 201312 entsprechen der zugelassenen Darreichungsform, alle Patienten erhalten Mepolizumab 100 mg s.c., und die Studienpopulationen stimmen weitestgehend mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet überein.

In der Studie 200363, in die nur Kinder im Alter von ≥6 bis <12 Jahre aufgenommen wurden, wurde die Dosierung von Mepolizumab gewichtsabhängig festgelegt. Kinder mit einem Gewicht von <40 kg wurden gemäß der zugelassenen Darreichungsform mit Mepolizumab 40 mg s.c. behandelt, während Kinder mit einem Gewicht von ≥40 kg mit Mepolizumab 100 mg s.c. behandelt wurden. Die Studienauswertung erfolgte für die „Safety“ Population, mit allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In der 204471 (OSMO) erfolgte die Studienauswertung für die „Intent-to-Treat“ (ITT) Population. Die ITT-Population wurde definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

In der Studie MEA115661 (COSMOS) und 201312 erfolgte die Auswertung für die „As treated“ (AT) Population. Diese Population wurde definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich verabreichten Studienmedikation ausgewertet wurden.

Die genannten Populationen (Safety für 200363, ITT für 204471 (OSMO), AT für MEA115661 (COSMOS) und 201312) sind nach den gleichen Kriterien definiert worden; die Populationen unterscheiden sich somit lediglich in der Bezeichnungsweise.

Zur Bewertung der Erweiterung des Zusatznutzens auf Kinder und Jugendliche im Alter von ≥6 und <18 Jahren wird zum Zwecke des Evidenztransfers jeweils eine Population der Erwachsenen sowie eine Population der Kinder beziehungsweise Jugendlichen herangezogen.

In die Studie 200363 wurden diejenigen Kinder im Alter von ≥6 bis <12 Jahren für die Dossierauswertungen ausgeschlossen, die auf Grund ihres Gewichtes nicht gemäß der für diese Altersgruppe zugelassenen Darreichungsform von 40 mg s.c. behandelt wurden.

Die resultierende Population der Erwachsenen im Alter ≥18 Jahren in den Studien MEA115661 (COSMOS), 204471 (OSMO) und 201312, die gemäß den Vorgaben der ZVT (für Kinder und Jugendliche) behandelt und für den Evidenztransfer herangezogen wurde, wird innerhalb dieses Dossiers als „ITT-EVI-E Population“ bezeichnet. Analog wird die resultierende Population der Jugendlichen im Alter von ≥12 und <18 Jahren, die in den genannten Studien teilnahm, gemäß den Vorgaben der ZVT behandelt und für den Evidenztransfer herangezogen wurde, innerhalb dieses Dossiers als „ITT-EVI-J Population“ bezeichnet. Die resultierende Population der Kinder im Alter von ≥6 Jahren bis <12 Jahren, die an der Studie 200363 teilnahm, gemäß den

Vorgaben der ZVT (für Kinder und Jugendliche) behandelt und für den Evidenztransfer herangezogen wurde, wird innerhalb dieses Dossiers als „ITT-EVI-K Population“ bezeichnet.

In den folgenden Flussdiagrammen wird die Auswahl der Patienten für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J/ITT-EVI-K für die relevanten Studien detailliert dargestellt.

Studie 200363

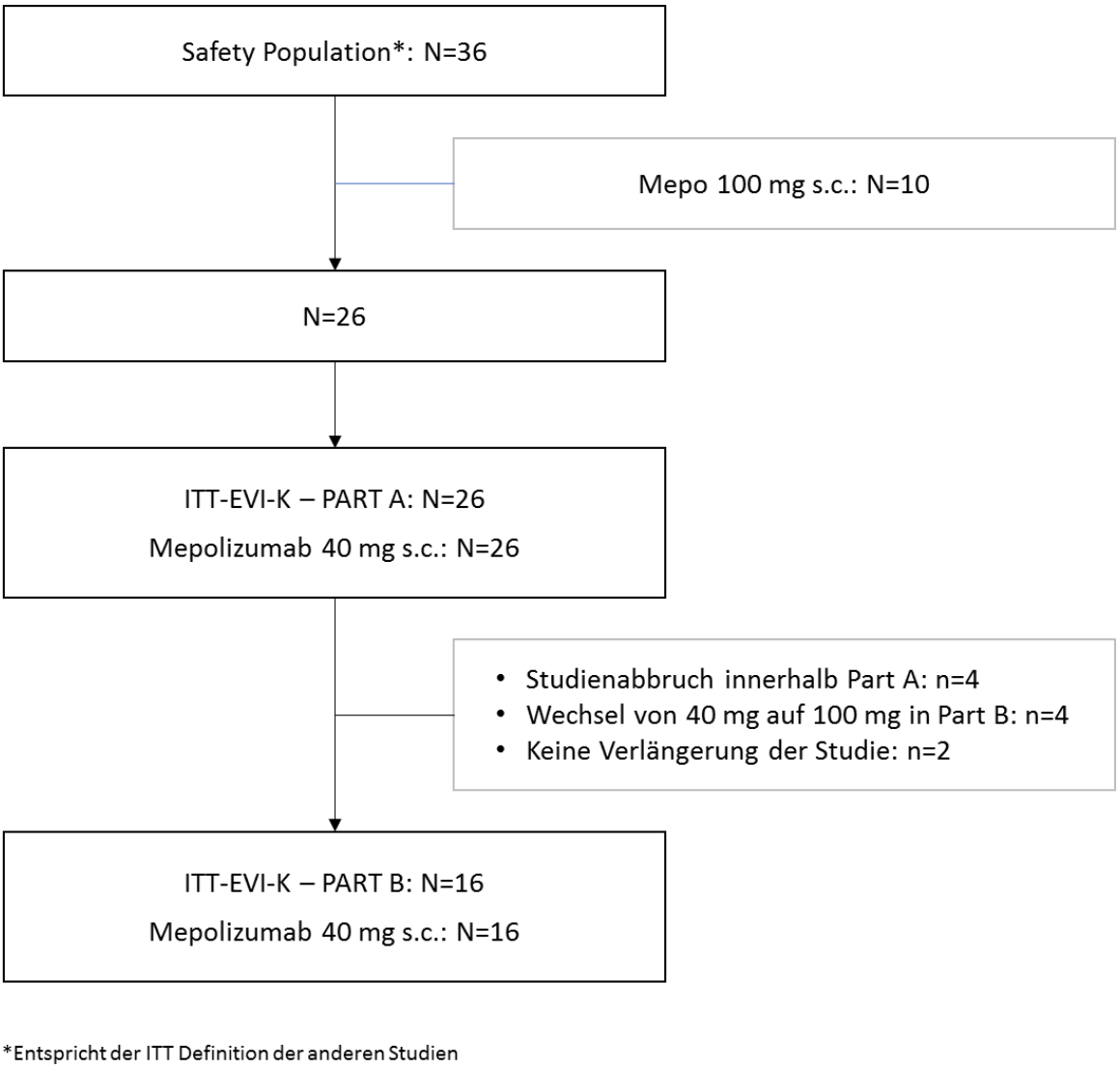


Abbildung 14: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie 200363 für die ITT-EVI-K Population ([82]GSK, 2018)

Unter den Teilnehmern der Studie 200363 im relevanten Behandlungsarm (40 mg s.c.), die Part A der Studie 200363 vollendet haben (n=22), nahmen 20 Teilnehmer in Part B der Studie teil,

so dass Part B für den 40 mg s.c. Behandlungsarm eine Rücklaufquote von 91% verzeichnen kann. Bei den Analysen zu Part B wurden 4 Teilnehmer ausgeschlossen die innerhalb von Part B aufgrund ihrer Gewichtszunahme von 40 mg s.c. auf 100 mg s.c. wechselten – die Behandlung mit 100 mg s.c. entsprach somit nicht mehr dem Label.

MEA115661 (COSMOS)

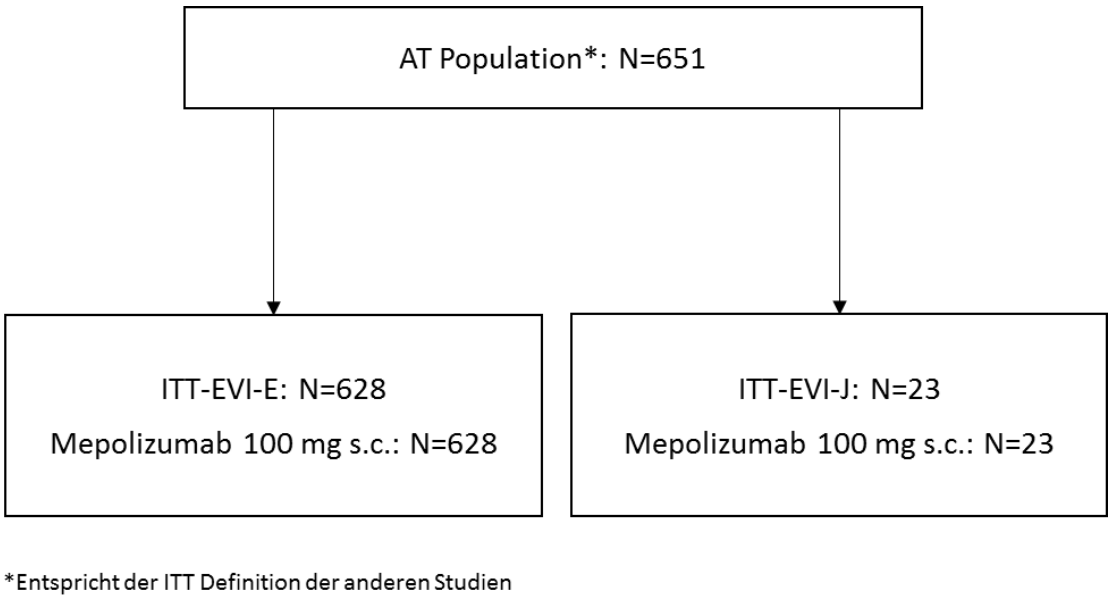


Abbildung 15: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie MEA115661 (COSMOS) für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J Population ([83]GSK, 2015)

Studie 201312

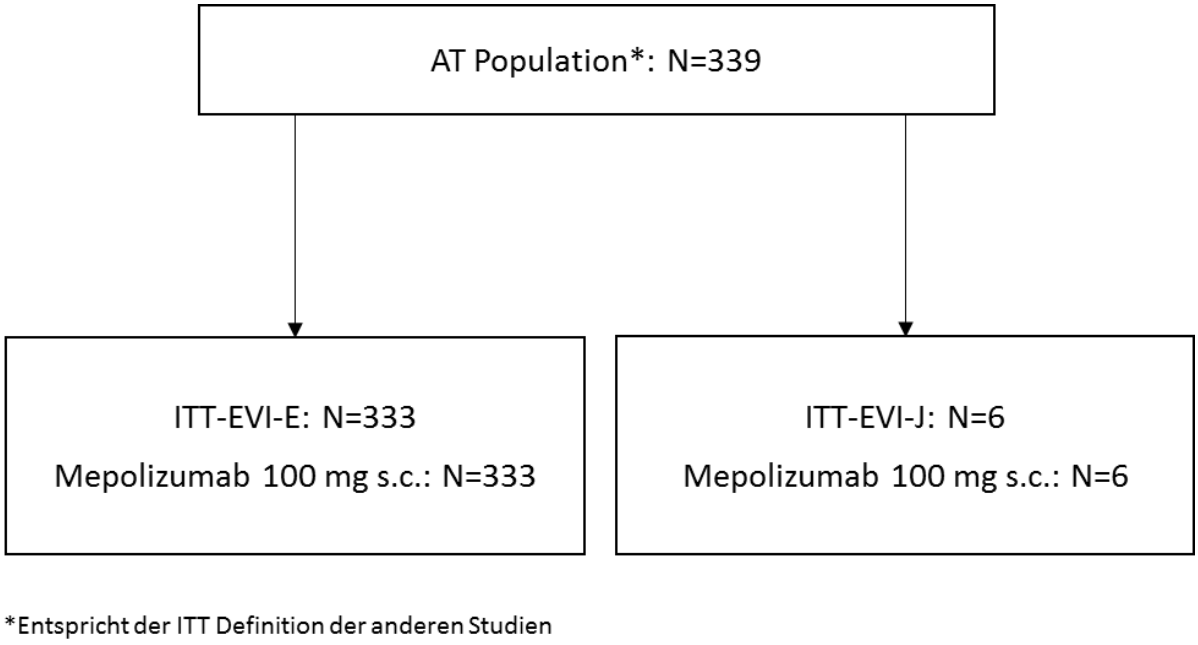


Abbildung 16: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie 201312 für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J Population ([85]GSK, 2018)

204471 (OSMO)

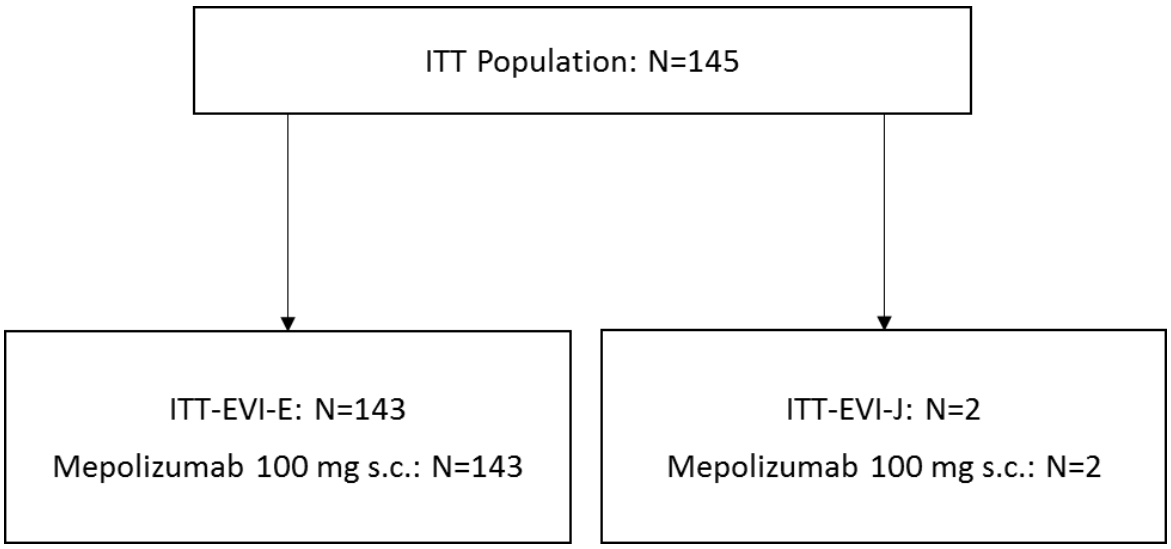


Abbildung 17: Flussdiagramm der Selektion der Patienten der Studie 204471 (OSMO) für die ITT-EVI-E und ITT-EVI-J Population ([86]GSK, 2017)

Tabelle 4-92: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200363

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 (%)**
200363 – PART A **ITT-EVI-K** Mepolizumab 40 mg s.c.	26	8,0 (1,79)	20 (77)	6 (23)	16,11 (1,690)	16 (62)	10 (38)
200363 – PART B **ITT-EVI-K** Mepolizumab 40 mg s.c.	16	7,5 (1,63)	12 (75)	4 (25)	16,11 (1,309)	9 (56)	7 (44)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung); *Beruht auf hergeleiteten Daten, es wurde nur das Geburtsjahr erfasst
Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabelle 20.01;[89]GSK, 2018, Tabelle 20.01)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Dauer der Asthma-Erkrankung**	**Anzahl der Asthma Exazerbationen, die mit OCS behandelt wurden in den letzten 12 Monaten vor Screening**						
		Jahre **Mittelwert (SD)**	**0** **n (%)**	**1** **n (%)**	**2** **n (%)**	**3** **n (%)**	**4** **n (%)**	**>4** **n (%)**	**Mittelwert (SD)**
200363 – PART A **ITT-EVI-K** Mepolizumab 40 mg s.c.	26	NE	0	0	10 (38)	6 (23)	3 (12)	7 (27)	4,1 (3,19)
200363 – PART B **ITT-EVI-K** Mepolizumab 40 mg s.c.	16	NE	0	0	8 (50)	4 (25)	2 (13)	2 (13)	2,9 (1,24)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NE=nicht erhoben
Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabelle 20.03;[89]GSK, 2018, Tabelle 20.02)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Eosinophilenspiegel im Blut**		**Lungenfunktion (FEV_1) zu Baseline**	
		≥150 Zellen/mcl bei Screening und ≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Screening **n (%)**	**≥150 Zellen/mcl Bei Visite 1** **n (%)**	**Pre-Bronchodilatator FEV_1 (ml)** **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**
200363 – PART A **ITT-EVI-K** Mepolizumab 40 mg s.c.	26	15 (58)	20 (77)	1406,9 (364,69)	88,70 (16,925)
200363 – PART B **ITT-EVI-K** Mepolizumab 40 mg s.c.	16	NE	NE	NE	NE

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NE=nicht erhoben
Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabelle 20.02)

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 (%)**	**Mittelwert (SD)** **mg/Tag**
200363 – PART A **ITT-EVI-K** Mepolizumab 40 mg s.c.	26	6 (23)	3 (12)	1 (4)	0	2 (8)	14,2 (12,42)
200363 – PART B **ITT-EVI-K** Mepolizumab 40 mg s.c.	16	NE	NE	NE	NE	NE	NE

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NE=nicht erhoben
Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabelle 20.02)

Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS)

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 (COSMOS) **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	628	52,4 (12,29)	280 (45)	348 (55)	28,23 (5,785)	330 (53)	298 (47)
MEA115661 (COSMOS) **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	23	15,5 (1,50)	11 (48)	12 (52)	22,20 (4,508)	5 (22)	18 (78)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([90]GSK, 2018, Tabellen 20.23, 20.24)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Dauer der Asthma-Erkrankung**	**Anzahl der Asthma Exazerbationen, die mit OCS behandelt wurden in den letzten 12 Monaten vor Screening**						
		Jahre **Mittelwert (SD)**	**0** **n (%)**	**1** **n (%)**	**2** **n (%)**	**3** **n (%)**	**4** **n (%)**	**>4** **n (%)**	**Mittelwert (SD)**
MEA115661 (COSMOS) **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	628	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MEA115661 (COSMOS) **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	23	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
NE=nicht erhoben									

Diese Endpunkte wurden für die Studie MEA115661 (COSMOS) nicht erhoben, da es hierzu bereits Informationen in den Studien MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) gibt und alle Patienten der MEA115661 (COSMOS) in einer dieser Studien eingeschlossen waren.

.

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Eosinophilenspiegel im Blut**		**Lungenfunktion (FEV_1) zu Baseline**	
		≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Screening **n (%)**	**≥150 Zellen/mcl Bei Visite 1** **n (%)**	**Pre-Bronchodilatator FEV_1 (ml)** **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**
MEA115661 (COSMOS) **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	628	NE	NE	1962,4 (691,52)	65,0 (18,33)
MEA115661 (COSMOS) **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	23	NE	NE	2763,9 (781,30)	86,5 (18,97)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NE=nicht erhoben
Quellen: ([90]GSK, 2018, Tabellen 20.25, 20.26)

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 (%)**	**n (%) / Mittelwert (SD)**
MEA115661 (COSMOS) **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	628	NE	NE	NE	NE	NE	NE
MEA115661 (COSMOS) **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	23	NE	NE	NE	NE	NE	NE

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NE=nicht erhoben

Tabelle 4-94: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312

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 (%)**
201312 **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	333	53,6 (12,22)	159 (48)	174 (52)	28,28 (5,951)	194 (58)	139 (42)
201312 **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	6	16,2 (1,17)	2 (33)	4 (67)	19,89 (2,002)	0	6 (100)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([91]GSK, 2018, Tabellen 20.21, 20.22)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Dauer der Asthma Erkrankung**	**Anzahl der Asthma Exazerbationen, die mit OCS behandelt wurden in den letzten 12 Monaten vor Screening**						
		Jahre **Mittelwert (SD)**	**0** **n (%)**	**1** **n (%)**	**2** **n (%)**	**3** **n (%)**	**4** **n (%)**	**>4** **n (%)**	**Mittelwert (SD)**
201312 **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	333	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
201312 **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	6	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
NE=nicht erhoben									

Diese Endpunkte wurden für die Studie 201312 nicht erhoben, da es hierzu bereits Informationen in den Studien MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) gibt.

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Eosinophilenspiegel im Blut**		**Lungenfunktion (FEV_1) zu Baseline**		
		≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Screening **n (%)**	**≥150 Zellen/mcl Bei Visite 1** **n (%)**	**n**	**Pre-Bronchodilatator FEV_1 (ml)** **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**
201312 **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	333	NE	NE	330	1951,8 (722,90)	63,2 (17,73)
201312 **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	6	NE	NE	6	2906,7 (812,12)	91,8 (24,99)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NE=nicht erhoben
Quellen: ([91]GSK, 2018, Tabelle 20.23, 20.24)

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 (%)**	**n (%) / Mittelwert (SD)**
201312 **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	333	NE	NE	NE	NE	NE	NE
201312 **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	6	NE	NE	NE	NE	NE	NE
NE=nicht erhoben							

Tabelle 4-95: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 204471 (OSMO)

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 (%)**
204471 (OSMO) **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	143	54,1 (13,16)	58 (41)	85 (59)	30,23 (6,256)	69 (48)	74 (52)
204471 (OSMO) **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	2	15,5 (2,12)	1 (50)	1 (50)	29,65 (9,969)	0	2 (100)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabelle 20.25, 20.26)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Dauer der Asthma Erkrankung**	**Anzahl der Asthma Exazerbationen, in den letzten 12 Monaten vor Screening**						
		Jahre **Mittelwert (SD)**	**0** **n (%)**	**1** **n (%)**	**2** **n (%)**	**3** **n (%)**	**4** **n (%)**	**>4** **n (%)**	**Mittelwert (SD)**
204471 (OSMO) **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	143	25,8 (16,83)	0	2 (1)	69(48)	39 (27)	14 (10)	19 (13)	3,3 (2,66)
204471 (OSMO) **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	2	11,5 (7,78)	0	0	2 (100)	0	0	0	2,0 (0,0)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabellen 20.27, 20.28, 20.29, 20.30)

Studie **Population** **Behandlungsarm**	**N**	**Eosinophilenspiegel im Blut**		**Lungenfunktion (FEV_1) zu Baseline**	
		≥300 Zellen/mcl in den 12 Monaten vor Visite 1 **n (%)**	**≥150 Zellen/mcl Bei Visite 1** **n (%)**	**Pre-Bronchodilatator FEV_1 (ml)** **Mittelwert (SD)**	**FEV_1 % Sollwert (Pre-Bronchodilatator)** **Mittelwert (SD)**
204471 (OSMO) **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	143	95 (66)	124 (87)	1742,6 (666,73)	59,2 (17,76)
204471 (OSMO) **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	2	1 (50)	1 (50)	2900,0 (1159,66)	84,7 (17,01)

SD=Standard Deviation (Standardabweichung)
Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabellen 20.27, 20.28, 20.31, 20.32)

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 (%)**	**Mittelwert (SD)**
204471 (OSMO) **ITT-EVI-E** Mepolizumab 100 mg s.c.	143	34 (24)*	10 (29)	11 (32)	10 (29)	3 (9)	13,4 (9,48)
204471 (OSMO) **ITT-EVI-J** Mepolizumab 100 mg s.c.	2	0	0	0	0	0	NBB

SD=Standard Deviation (Standardabweichung), NBB=nicht berechenbar, * Eigene Berechnung
Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabelle 20.27, 20.28)

Im Rahmen des Dossiers zur Indikationserweiterung von Mepolizumab auf Patienten ab 6 Jahren wurden Daten verglichen, die für eine Ähnlichkeit des schweren eosinophilen Asthmas, bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten sprechen.

Das Geschlechterverhältnis ist zwischen den Jugendlichen und Erwachsenen in allen Studien vergleichbar und relativ ausgewogen zwischen den Geschlechtern. Nur die Studie 200363 weist mit 23% in Part A bzw. 25% in Part B einen geringeren Anteil an weiblichen Teilnehmern auf. Der BMI der Teilnehmer ist unter den Jugendlichen etwas geringer im Vergleich zu den erwachsenen Teilnehmern der jeweiligen Studie.

Innerhalb der Studien OSMO und 200363 war in den vorangegangenen 12 Monaten eine ähnliche Anzahl an Exazerbationen aufgetreten. Auch die regelmäßiger OCS-Anwendung war in den verschiedenen Studien ähnlich und repräsentativ für unkontrollierte Patienten, die eine Behandlung gemäß GINA Stufe 4 und 5 erhielten. Der OCS-Wert zu Baseline ist bei den Kindern und Jugendlichen der dargestellten Studien etwas höher als bei den Erwachsenen.

Die Verteilung der Erwachsenen Patienten über die beiden Regionen, EU und Rest der Welt, war in den Studien weitgehend ausgeglichen. In der Studie MEA115661 (COSMOS) zeigte sich hier bei den jugendlichen Patienten ein geringerer Anteil für Patienten aus der EU. In den

Studien 201312 (n=6) und 204471 (OSMO) (n=2) waren jeweils alle jugendlichen Patienten in Zentren außerhalb der EU eingeschlossen worden.

Die spirometrischen Ergebnisse bei Kindern, auch jenen mit schwerem Asthma, liegen oft innerhalb der Normbereiche. Die an der Studie 200363 teilnehmenden Kinder waren hier keine Ausnahme und zeigten eine nahezu normale FEV_1. Auch die FEV_1 Werte der Jugendlichen sind näher am Normwert, als die der Erwachsenen.

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.

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.

4.3.2.3.2.2 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 4-96: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
200363	nein	nein	nein	nein	ja	ja
MEA115661 (COSMOS)	nein	nein	nein	nein	ja	ja
201312	nein	nein	nein	nein	ja	ja
204471 (OSMO)	nein	nein	nein	nein	ja	ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zeitliche Parallelität der Gruppen:

Da es sich bei den Studien 200363, MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) um einarmige Studien handelt, gab 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 den Studien 200363, MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) um einarmige Studien handelt, gab es keine Gruppen, deren Vergleichbarkeit hätte berücksichtigt werden müssen oder bei denen prognostisch relevante Faktoren hätten berücksichtigt werden können.

Verblindung von Patienten und behandelnden Personen:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung von Studienmedikation bei Kindern (≥6 bis <12 Jahre) mit schwerem eosinophilen Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

Die Studie MEA115661 (COSMOS) 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..

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeitstudie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Sicherheitsstudie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens 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 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	OCS-Reduktion	Asthma Exazerbation (Anteil und Jahresrate)	Asthma Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	SGRQ	ACQ-5
200363	ja	ja	ja (nur Part B)	ja	nein	ja
MEA115661 (COSMOS)	ja	ja	ja	ja	nein	ja
201312	ja	nein	ja	nein	nein	ja
204471 (OSMO)	ja	nein	ja	ja	ja	ja

Studie	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
200363	ja	ja	ja	ja
MEA115661 (COSMOS)	ja	ja	ja	ja
201312	ja	ja	ja	ja
204471 (OSMO)	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.3.1 Endpunkt: Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
200363	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 für den gesamten Studienzeitraum bis zur Follow-Up-Visite (Part A: Woche 20, Part B: Woche 80) erfasst.
MEA115661 (COSMOS)	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 für den gesamten Studienzeitraum bis zur Follow-Up-Visite (Woche 60) erfasst.
201312	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 für den gesamten Studienzeitraum bis zur Follow-Up-Visite (Woche 172) erfasst.
204471 (OSMO)	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 für den gesamten Studienzeitraum bis zur Abschluss-Visite (4 Wochen nach der letzten Dosis ±7 Tage) erfasst.

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 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
200363	nein	ja	ja	ja
MEA115661 (COSMOS)	nein	ja	ja	ja
201312	nein	ja	ja	ja
204471 (OSMO)	nein	ja	ja	ja

Verblindung Endpunkterheber:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung der Studienmedikation bei Kindern (≥6 bis <12 Jahre) mit schwerem eosinophilen Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

Die Studie MEA115661 (COSMOS) 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..

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeitstudie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Sicherheitsstudie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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.

Als gültiger Standard der Berichterstattung werden in diesem Abschnitt deskriptive Analysen verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen/Kindern zu verdeutlichen.

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.

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.

200363

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200363 - Part A

Studie	**Ergebnisse für Mortalität**	
200363 – Part A		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	26
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 20
	Todesfälle, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 13,2)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabelle 20.11)		

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200363 - Part B

Studie	**Ergebnisse für Mortalität**	
200363 – Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	16
	Erhebungszeitraum	Woche 20 bis Woche 80
	Todesfälle, n (%)	0

Studie	Ergebnisse für Mortalität	
200363 – Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	16
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 20,6)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([89]GSK, 2018, Tabelle 20.09)		

MEA115661 (COSMOS)

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS)

Studie	Ergebnisse für Mortalität	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	628
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 60
	Todesfälle, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0;0,6)*
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	23
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 60
	Todesfälle, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0;14,8)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([90]GSK, 2018, Tabellen 20.43, 20.44)		

201312

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312

Studie	Ergebnisse für Mortalität	
201312		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	333
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172

Studie	Ergebnisse für Mortalität	
201312		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Todesfälle, n (%)	2 (<1)
	95% Konfidenzintervall	(0,1; 2,2)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	6
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172
	Todesfälle, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([91]GSK, 2018, Tabellen 20.33, 20.34)		

204471 (OSMO)

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO)

Studie	Ergebnisse für Mortalität	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	143
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32
	Todesfälle, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 2,5)*
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	2
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32
	Todesfälle, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabellen 20.47, 20.48)		

Insgesamt ist es zu zwei Todesfällen unter den erwachsenen Teilnehmern der Langzeitstudie 201312 gekommen. Es gab keine weiteren Todesfälle in den anderen Studien, daher ist von einer Ähnlichkeit des Auftretens von Todesfällen für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥6 und <18 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen auszugehen.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt: OCS–Reduktion Responder – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von OCS–Reduktion Responder

Studie	Operationalisierung
200363	Die OCS-Reduktion wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Hierfür wurden folgende Responderkriterien definiert: OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag und OCS–Reduktion auf 0 mg/Tag in Woche 8-12 (Part A) beziehungsweise Woche 68-72 (Part B). Die OCS-Dosis zu Woche 8-12 bzw.68-72 wurde als durchschnittliche OCS-Dosis pro Studientag berechnet.
MEA115661 (COSMOS)	Es wurden Zusatzanalysen durchgeführt, um die Beständigkeit der OCS-Reduktion bei den Patienten zu untersuchen, die an der Studie MEA115575 (SIRIUS) teilgenommen hatten. Die OCS-Reduktion erfolgte im Rahmen der SOC und wurde nicht über einen Algorithmus gesteuert. Die durchschnittliche OCS-Dosis wurde während der unterschiedlichen Phasen der Studien MEA115575 (SIRIUS) und MEA115661 (COSMOS) für alle Patienten untersucht, unabhängig von ihrer Medikation. Die OCS-Reduktion wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Hierfür wurden folgende Responderkriterien definiert: OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag und OCS–Reduktion 0 mg/Tag in Woche 48-52. Die OCS-Dosis zu Woche 48-52 wurde als durchschnittliche OCS-Dosis pro Studientag berechnet. In der Studie MEA115575 (SIRIUS) erfolgte die Optimierung der OCS-Dosierung nach vorgegebenen Kriterien, die prospektiv im Studienprotokoll definiert wurden. In der Studie MEA115661 (COSMOS) hingegen lag die Entscheidung über einer OCS-Reduktion als Teil der SOC bei dem jeweiligen Prüfarzt.
201312	Es wurden Zusatzanalysen durchgeführt, um die Beständigkeit der OCS-Reduktion bei den Patienten zu untersuchen, die an den Studien MEA115575 (SIRIUS) und MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Die OCS-Reduktion erfolgte im Rahmen der SOC und wurde nicht über einen Algorithmus gesteuert. Die durchschnittliche OCS-Dosis wurde während der unterschiedlichen Phasen der Studien MEA115575 (SIRIUS), MEA115661 (COSMOS) und 201312 für alle Patienten untersucht, unabhängig von ihrer Medikation. Die OCS-Reduktion wurde in einer Responderanalyse ausgewertet. Hierfür wurden folgende Responderkriterien definiert: OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag und OCS–Reduktion 0 mg/Tag in Woche 160-164. Die OCS-Dosis zu Woche 160-164 wurde als durchschnittliche OCS-Dosis pro Studientag berechnet. In der Studie MEA115575 (SIRIUS) erfolgte die Optimierung der OCS-Dosierung nach vorgegebenen Kriterien, die prospektiv im Studienprotokoll definiert wurden. In der Studie 201312 hingegen lag die Entscheidung über einer OCS-Reduktion als Teil der SOC bei dem jeweiligen Prüfarzt.
204471 (OSMO)	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OCS–Reduktion Responder in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
200363	nein	nein	ja	ja
MEA115661 (COSMOS)	nein	ja	ja	ja
201312	nein	nein	ja	ja

Verblindung Endpunkterheber:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (≥6 und <12 Jahre) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

Die Studie MEA115661 (COSMOS) 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..

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeitstudie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Sicherheitsstudie bestand 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.

Als gültiger Standard der Berichterstattung werden in diesem Abschnitt deskriptive Analysen verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen/Kindern zu verdeutlichen.

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.

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.

200363

Tabelle 4-107: Ergebnisse für OCS-Reduktion Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 – Part A

Studie	**Ergebnisse für OCS-Reduktion**	
200363 – Part A		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	26
	Erhebungszeitraum	Woche 8-12
	n [1]	6
	OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag, n (%)	1 (17)
	95% Konfidenzintervall	(0,4; 64,1)
	OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)
[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabellen 20.08, 20.09)		

Tabelle 4-108: Ergebnisse für OCS-Reduktion Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 – Part B

Studie	**Ergebnisse für OCS-Reduktion**	
200363 – Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	16
	Erhebungszeitraum	Woche 68-72
	n [1]	1

Studie	Ergebnisse für OCS-Reduktion	
200363 – Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	16
	OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 97,5)
	OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 97,5)
[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt Quellen: ([89]GSK, 2018, Tabellen 20.06, 20.07)		

MEA115661 (COSMOS)

Tabelle 4-109: Ergebnisse für OCS-Reduktion Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS)

Studie	Ergebnisse für OCS-Reduktion	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	124
	Erhebungszeitraum	Woche 48-52
	n [1]	124
	OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag, n (%)	71 (57,3)
	95% Konfidenzintervall	(48,1; 66,1))
	OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag, n (%)	34 (27,4)
	95% Konfidenzintervall	(19,8; 36,2)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	2
	Erhebungszeitraum	Woche 48-52
	n [1]	2
	OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag, n (%)	1 (50)

Studie	Ergebnisse für OCS-Reduktion	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	95% Konfidenzintervall	(1,3; 98,7)
	OCS-Reduktion auf 0 mg/Tag, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)
[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt Quellen: ([90]GSK, 2018, Tabellen 20.37, 20.38, 20.39, 20.40)		

201312

Keine verfügbaren Daten für Studienteilnehmer unter 18 Jahren. Da somit kein Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen/Kindern möglich ist wurde auf eine Darstellung der Teilnehmer über 18 Jahren verzichtet.

204471 (OSMO)

Nicht zutreffend.

Innerhalb der Studie MEA115661 (COSMOS) überlappen sich die Konfidenzintervalle zum Anteil der OCS-Reduktion Responder auf 0 mg/Tag sowie ≤5 mg/Tag während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Die Daten zur OCS-Reduktion sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Die Konfidenzintervalle zum Anteil der OCS-Reduktion bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der COSMOS Studie sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene. Daher ist auch für Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren von einer Ähnlichkeit der OCS-Reduktion im Vergleich zu Jugendlichen bzw. Erwachsenen auszugehen.

Zu beachten ist jedoch die kleine Anzahl an Kindern und jugendlichen Patienten.

4.3.2.3.3.3 Endpunkte zu Asthma Exazerbationen – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.3.1 Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)

Studie	Operationalisierung
200363	Die Jahresrate der Asthma Exazerbationen wurde nur für Part B der Studie ausgewertet. 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 von mindestens 3 Tagen (i.v. oder orale) oder eine einzelne Dosis (i.m.) 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 Visite 9 (Woche 20) und Abschlussvisite (Woche 72) auftraten (bei Studienabbrecher bis <4 Wochen nach der letzten Dosis), berücksichtigt. Falls mehrere Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Die Berechnung der Jahresrate erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial).
MEA115661 (COSMOS)	Es wurden Zusatzanalysen durchgeführt, um die Beständigkeit der Exazerbations-Reduktion bei den Patienten zu untersuchen, die an den Studien MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) teilgenommen hatten. Die Anzahl an Exazerbationen wurde während der MEA115661 (COSMOS) für alle Patienten untersucht, unabhängig von ihrer Medikation. 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 von mindestens 3 Tagen (i.v. oder orale) oder eine einzelne Dosis (i.m.) 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 Abschlussvisite (Woche 52) auftraten berücksichtigt. Falls mehrere Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Die Berechnung der Jahresrate erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial).

Studie	Operationalisierung
201312	Es wurde eine Zusatzanalyse durchgeführt, um die Beständigkeit der Exazerbations-Reduktion bei den Patienten zu untersuchen, die an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. 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 von mindestens 3 Tagen (i.v. oder orale) oder eine einzelne Dosis (i.m.) 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 der ersten und innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Medikamentenverabreichung oder Studienabbruch (was zuerst eintrat) auftraten, berücksichtigt. Falls mehrere Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Die Berechnung der Jahresrate erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial).
204471 (OSMO)	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 von mindestens 3 Tagen (i.v. oder orale) oder eine einzelne Dosis (i.m.) 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 Abschlussvisite (Woche 32) auftraten (unabhängig von einem Behandlungsabbruch), berücksichtigt. Falls mehrere Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Die Berechnung der Jahresrate erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial).

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 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) in weiteren Untersuchungen, mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
200363	nein	ja	ja	ja
MEA115661 (COSMOS)	nein	ja	ja	ja
201312	nein	ja	ja	ja
204471 (OSMO)	nein	ja	ja	ja

Verblindung Endpunkterheber:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (≥6 und <12 Jahre) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

Die Studie MEA115661 (COSMOS) 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..

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeitstudie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Sicherheitsstudie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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.

Als gültiger Standard der Berichterstattung werden in diesem Abschnitt deskriptive Analysen verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen/Kindern zu verdeutlichen.

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.

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.

200363

Part A

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200363 - Part B

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)**	
200363 – Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	16
	Erhebungszeitraum	Woche 20-72
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	8 (50)
	Konfidenzintervall (%)	(24,7; 75,3)
	Anzahl der Ereignisse, n	11
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	0,72 (0,40; 1,31)
	Statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable

[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation
Quellen: ([89]GSK, 2018, Tabellen 20.03, 20.05)

MEA115661 (COSMOS)

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)**	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	628
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	302 (48)
	Konfidenzintervall (%)	(44,1; 52,1)
	Anzahl der Ereignisse, n	629
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	0,94 (0,84; 1,05)
	Statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Region, Exazerbationen im Jahr vor Teilnahme an der Studie MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA) (als ordinale Variable), FEV_1 % Sollwert zu Baseline und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	23
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	9 (39)
	Konfidenzintervall (%)	(19,7; 61,5)
	Anzahl der Ereignisse, n	25
	Exazerbation Anteil und Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	1,25 (0,56; 2,76)
	Statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungsgruppe und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable

[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation
Quellen: ([90]GSK, 2018, Tabellen 20.29, 20.30, 20.31, 20.32)

201312

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)**	
201312		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	333
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	210 (63)
	Konfidenzintervall (%)	(57,6; 68,3)
	Anzahl der Ereignisse, n	646
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	0,92 (0,80; 1,05)
	Statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	6
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	5 (83)
	Konfidenzintervall (%)	(35,9; 99,6)
	Anzahl der Ereignisse, n	12
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	1,56 (0,87; 2,83)
	Statistische Methodik	GLM (Negativ-Binomial) mit dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable

[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation
Quellen: ([91]GSK, 2018, Tabellen 20.27, 20.28, 20.29, 20.30)

204471 (OSMO)

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 204471 (OSMO)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)**	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**

Studie	Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate)	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	N	143
	Erhebungszeitraum [1]	Baseline bis Woche 32
	Anzahl der Patienten, n (%) [2]	59 (41)
	95% Konfidenzintervall (%)	(33,1; 49,8)
	Anzahl der Ereignisse, n	100
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	1,14 (0,89;1,46)
	Statistische Methodik	GEE (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungszeitraum wie in [1] definiert und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	2
	Erhebungszeitraum [1]	Baseline bis Woche 32
	Anzahl der Patienten, n (%) [2]	1 (50)
	95% Konfidenzintervall (%)	(1,3; 98,7)
	Anzahl der Ereignisse, n	4
	Exazerbation Jahresrate (95% Konfidenzintervall)	4,37 (0,93; 20,65)
	Statistische Methodik	GEE (Negativ-Binomial) mit den Kovariablen: Behandlungszeitraum wie in [1] definiert und dem Logarithmus der Behandlungszeit als Offset-Variable

[1] On- + Off-Treatment (Exazerbationen zwischen erster Medikamentengabe und Studienabschluss (unabhängig von einem Behandlungsabbruch))

[2] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation

Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabellen 20.37,.20.38, 20.39, 20.40)

Innerhalb der Studien MEA115661 (COSMOS) und 201312 überlappen sich jeweils die Konfidenzintervalle zum Anteil klinisch signifikanter Exazerbationen während Verabreichung der Studienmedikation (On Treatment) sowie die Exazerbationsjahresrate für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Innerhalb der 204471 (OSMO) wurde der Zeitraum bis zum Studienabschluss (32 Wochen) beobachtet (On- und Off-Treatment). Auch hier überlappen sich die Konfidenzintervalle zum Anteil klinisch signifikanter Exazerbationen und der Exazerbationsjahresraten. Die Daten zu Exazerbationen sind zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Die Konfidenzintervalle zum Anteil der Exazerbationen sowie die Konfidenzintervalle der Exazerbationsjahresrate während Verabreichung der Studienmedikation bei Kindern in der Studie 200363-Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene. Daher ist auch für Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren von einer Ähnlichkeit des Auftretens von Asthma-Exazerbationen im Vergleich zu Jugendlichen bzw. Erwachsenen auszugehen.

Zu beachten ist jedoch die kleine Anzahl an Kindern und jugendlichen Patienten.

4.3.2.3.3.3.2 Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-116: Operationalisierung von Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

Studie	Operationalisierung
200363	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 von mindestens 3 Tagen (i.v. oder orale) oder eine einzelne Dosis (i.m.) 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 Woche 0 bis Woche 12 (Part A) bzw. Woche 20 bis zur Abschlussvisite (Woche 72) (Part B) auftraten, berücksichtigt. Falls mehrere Exazerbationen innerhalb von weniger als 7 Tagen auftraten, wurden diese als eine Exazerbation angesehen. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) wurden als Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation ausgewertet. Die Schätzung der kumulativen Kaplan-Meier-Inzidenz erfolgte mit nicht-parametrischen Ansatz.
MEA115661 (COSMOS)	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 von mindestens 3 Tagen (i.v. oder orale) oder eine einzelne Dosis (i.m.) 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 Abschlussvisite (Woche 52) auftraten berücksichtigt. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) (On-Treatment) wurde als Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation ausgewertet. Die Schätzung der kumulativen Kaplan-Meier-Inzidenz erfolgte mit nicht-parametrischen Ansatz.
201312	Nicht zutreffend.

Studie	Operationalisierung
204471 (OSMO)	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 von mindestens 3 Tagen (i.v. oder orale) oder eine einzelne Dosis (i.m.) 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 Abschlussvisite (Woche 32) auftraten berücksichtigt. Der Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) wurde als Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation ausgewertet (On- + Off-Treatment). Die Schätzung der kumulativen Kaplan-Meier-Inzidenz erfolgte mit nicht-parametrischen Ansatz.

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 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen (Anteil und Jahresrate) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
200363	nein	ja	ja	ja
MEA115661 (COSMOS)	nein	ja	ja	ja
204471 (OSMO)	nein	ja	ja	ja

Verblindung Endpunkterheber:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (≥6 und <12 Jahre) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

Die Studie MEA115661 (COSMOS) 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..

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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.

Als gültiger Standard der Berichterstattung werden in diesem Abschnitt deskriptive Analysen verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen/Kindern zu verdeutlichen.

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.

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.

<u>200363</u>

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)**	
200363 - Part A		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	26
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 12
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	8 (31)

Studie	Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	
200363 - Part A		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	95% Konfidenzintervall	(14,3; 51,8)
	Anzahl der Ereignisse, n	10
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	30,8
	95% Konfidenzintervall	(16,7; 52,2)

[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation
[2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation
Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabelle 20.06, 20.07)

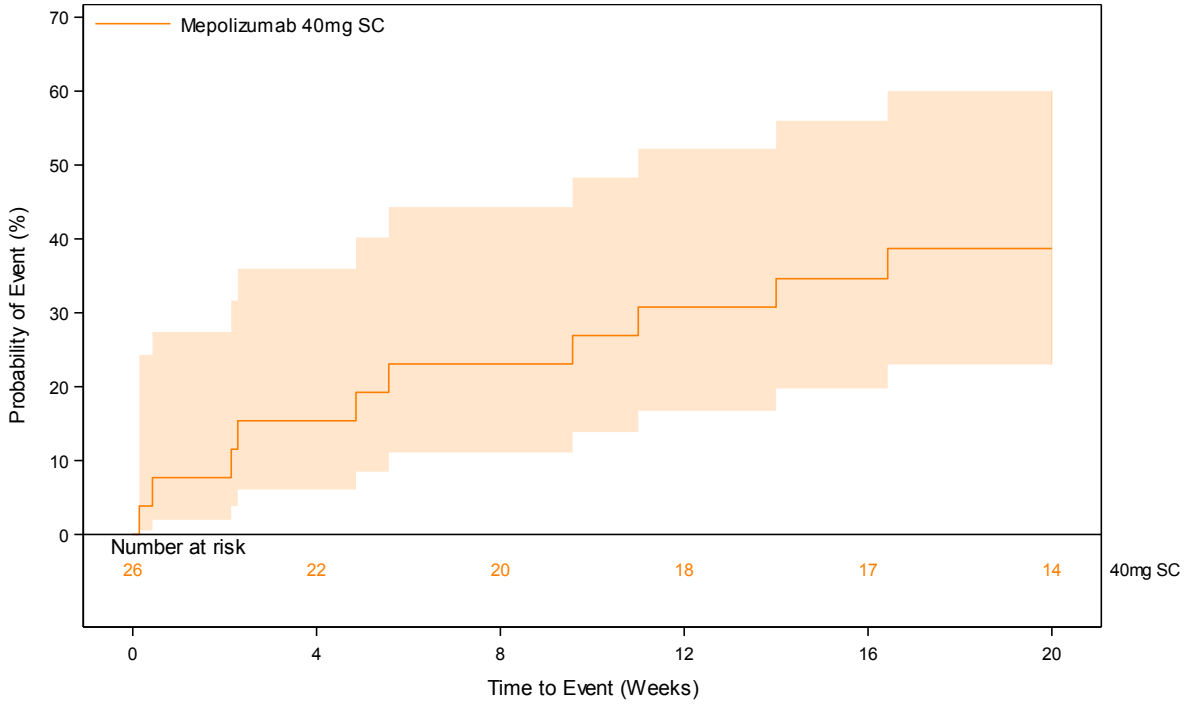


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-K-Population – 200363 - Part A ([88]GSK, 2018Figure 2.01)

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part B

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)**	
200363 - Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	16
	Erhebungszeitraum	Woche 20-72
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	8 (50)
	95% Konfidenzintervall	(24,7; 75,3)
	Anzahl der Ereignisse, n	11
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	50,0
	95% Konfidenzintervall	(29,0; 75,5)

[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation
[2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation
Quellen: ([89]GSK, 2018, Tabellen 20.03, 20.04)

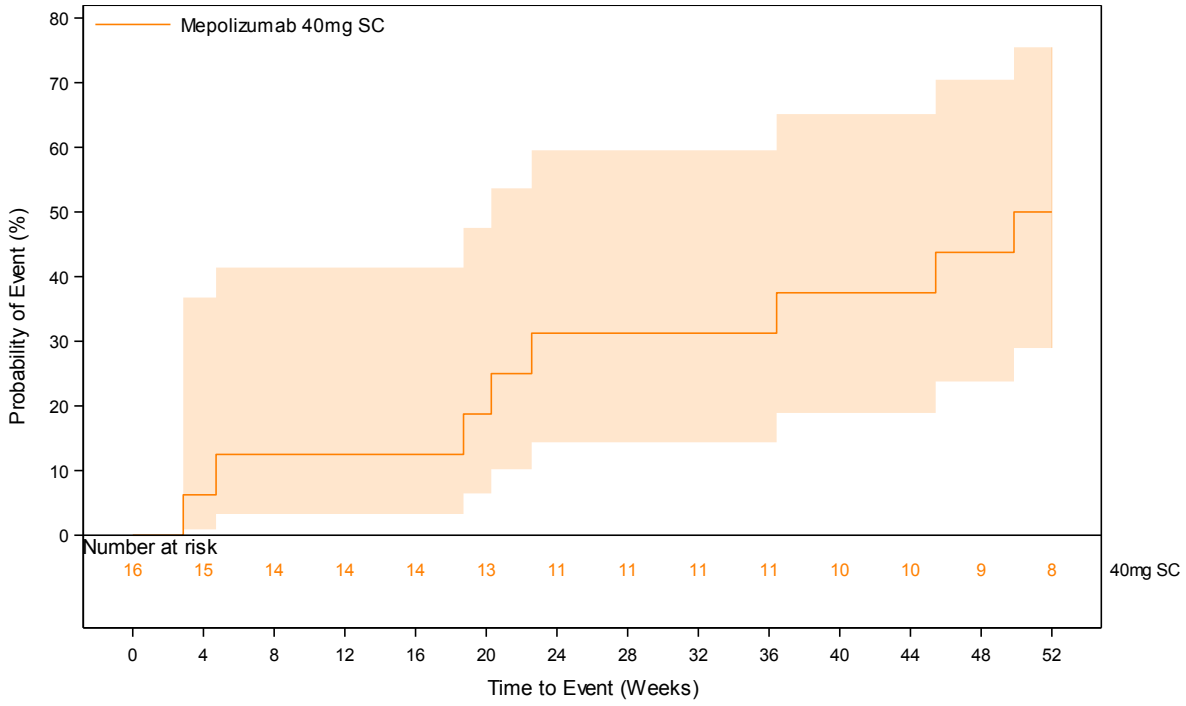


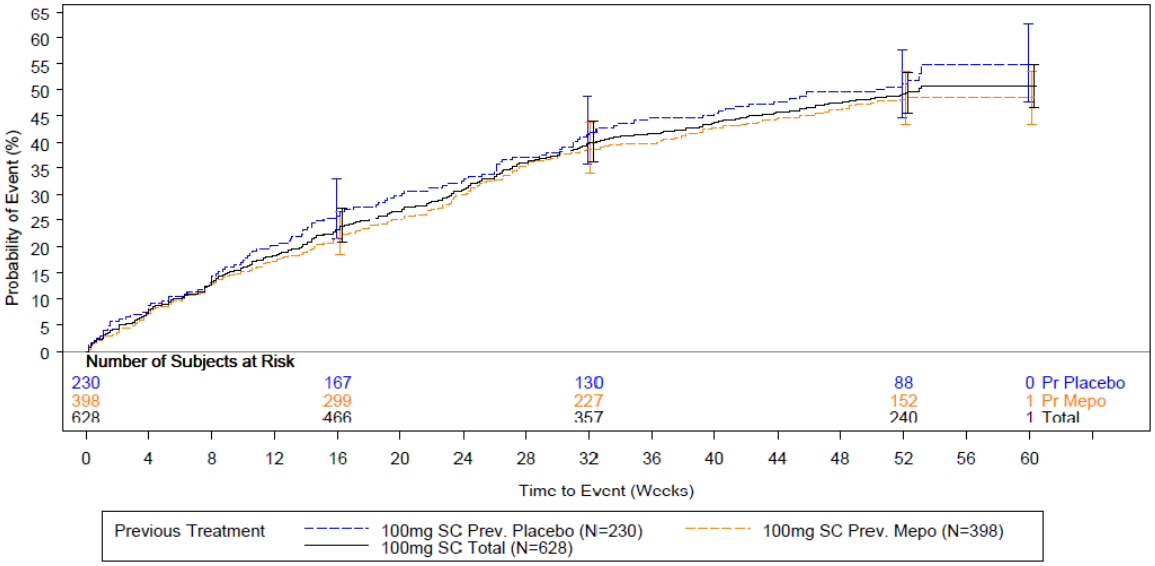
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-K-Population – 200363 - Part B ([89]GSK, 2018, Figure 2.01)

MEA115661 (COSMOS)

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS)

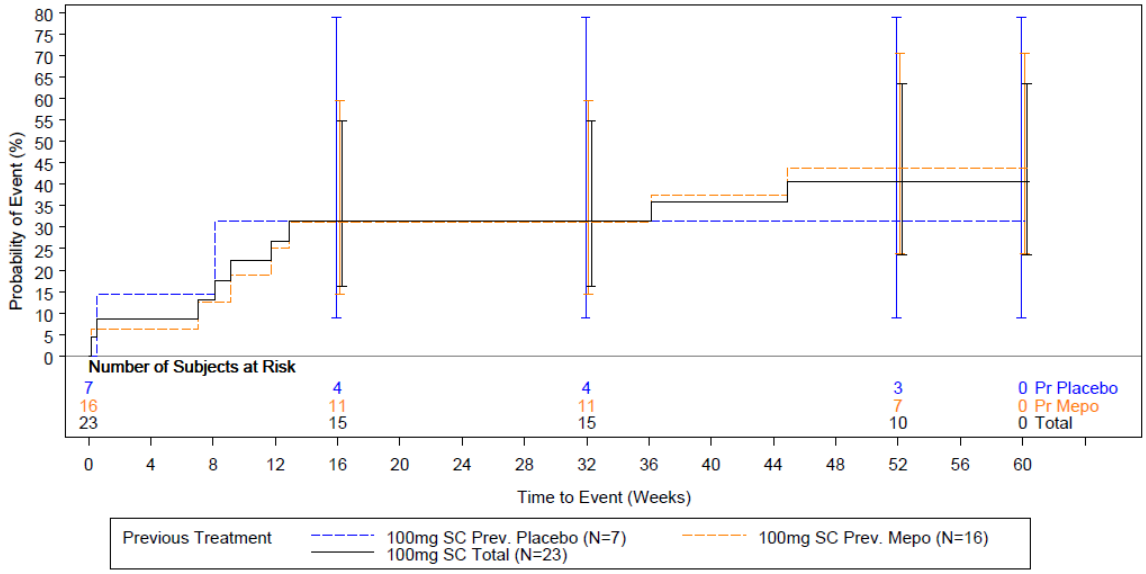
Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)**	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	628
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	302 (48)
	95% Konfidenzintervall	(44,1; 52,1)
	Anzahl der Ereignisse, n	629
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	49,4
	95% Konfidenzintervall	(45,4; 53,4)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	23
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	Anzahl der Patienten, n (%) [1]	9 (39)
	95% Konfidenzintervall	(19,7; 61,5)
	Anzahl der Ereignisse, n	25
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [2]	40,5
	95% Konfidenzintervall	(23,5; 63,5)

[1] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation
[2] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation
Quellen: ([90]GSK, 2018, Tabellen 20.29, 20.30, 20.33, 20.34)



Die schwarze Linie beschreibt die in der Tabelle dargestellte Population. Zusätzlich wurde die Population dargestellt dargestellt, die vor Beginn der Studie Mepolizumab erhalten hat (orange) sowie die Population die vor Beginn der Studie Placebo erhalten hat (blau).

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-E-Population – MEA115661 (COSMOS) ([90]GSK, 2018, Figure 20.02)



Die schwarze Linie beschreibt die in der Tabelle dargestellte Population. Zusätzlich wurden die Population dargestellt die vor Beginn der Studie Mepolizumab erhalten haben (orange) und die Population die vor Beginn der Studie Placebo erhalten haben (blau).

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-J-Population – MEA115661 (COSMOS) ([90]GSK, 2018, Figure 20.01)

<u>201312</u>

Nicht zutreffend.

204471 (OSMO)

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 204471 (OSMO)

Studie	**Ergebnisse für Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)**	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	143
	Erhebungszeitraum [1]	Baseline bis Woche 32
	Anzahl der Patienten, n (%) [2]	59 (41)
	95% Konfidenzintervall	(33,1; 49,8)
	Anzahl der Ereignisse, n	100
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [3]	39,5
	95% Konfidenzintervall	(32,0; 48,1)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	2
	Erhebungszeitraum [1]	Baseline bis Woche 32
	Anzahl der Patienten, n (%) [2]	1 (50)
	95% Konfidenzintervall	(1,3; 98,7)
	Anzahl der Ereignisse, n	4
	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation (%) [3]	50,0
	95% Konfidenzintervall	(9,0; 99,4)

[1] On- + Off-Treatment (Exazerbationen zwischen erster Medikamentengabe und Studienabschluss (unabhängig von einem Behandlungsabbruch))

[2] Anzahl der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation

[3] Kaplan-Meier-Schätzer für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation

Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabellen 20.37, 20.38, 20.41, 20.42)

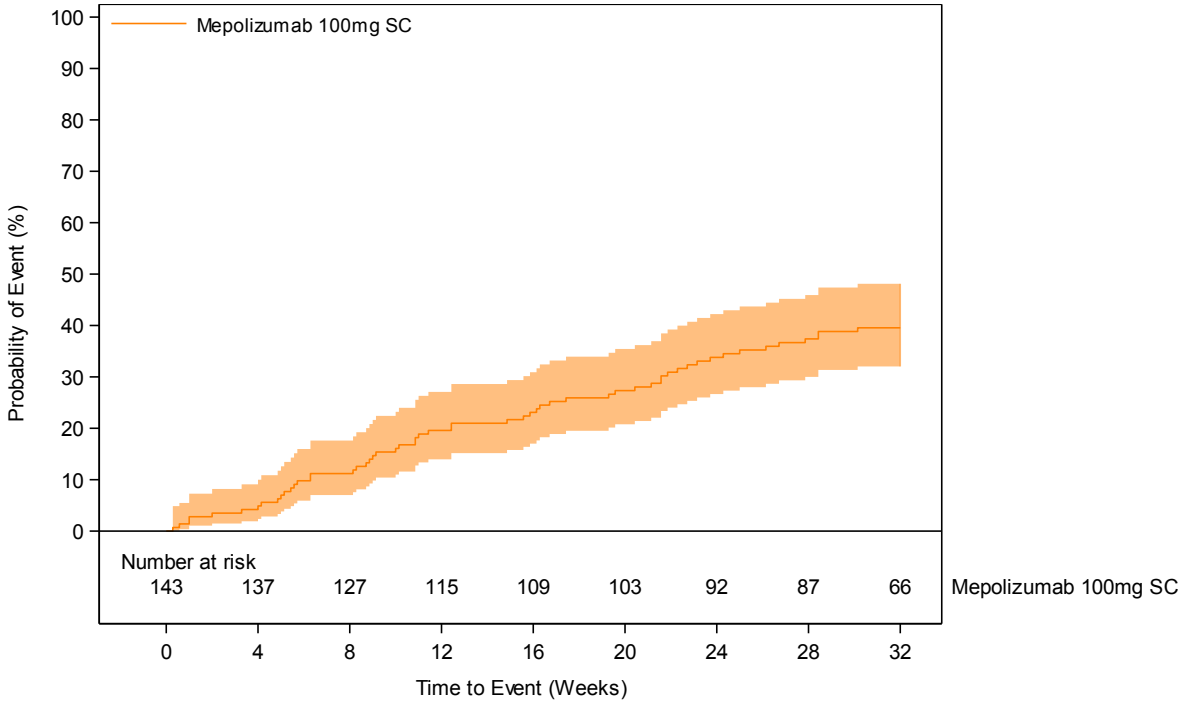


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-E-Population – 204471 (OSMO) ([92]GSK, 2018, Figure 20.02)

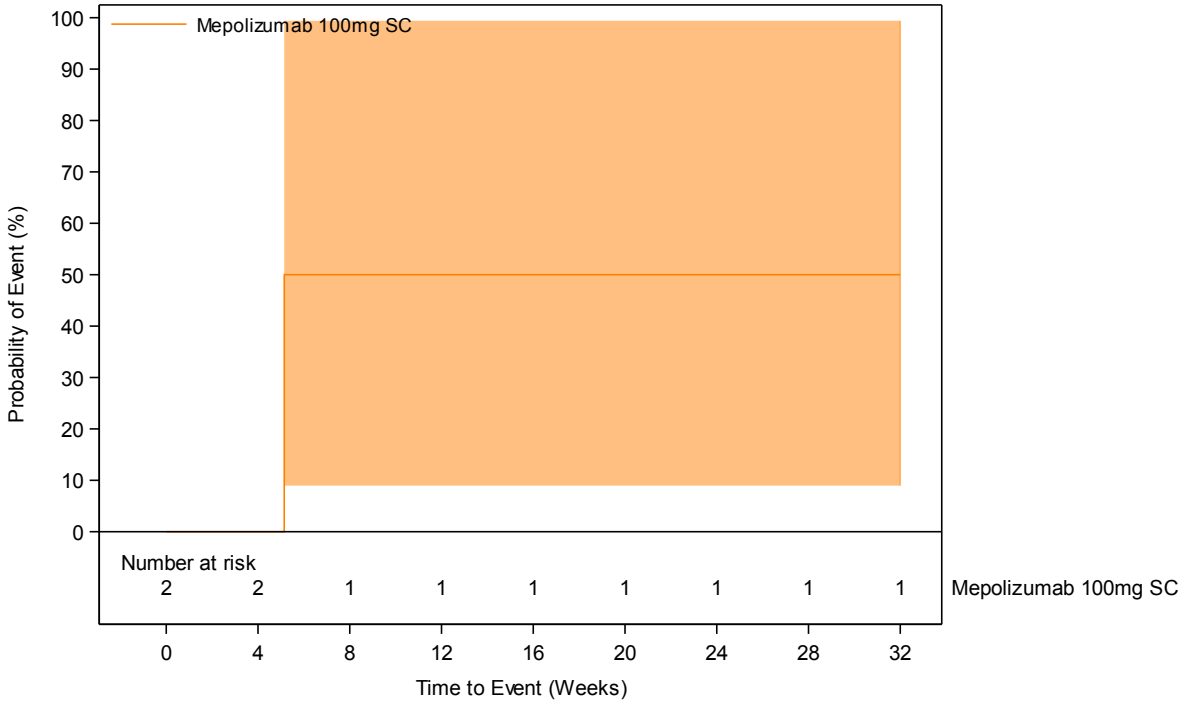


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Exazerbation – ITT–EVI-J-Population – 204471 (OSMO) ([92]GSK, 2018, Figure 20.01)

Innerhalb der Studie MEA115661 (COSMOS) überlappen sich die Konfidenzintervalle zum Anteil klinisch signifikanter Exazerbationen sowie die Konfidenzintervalle zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Exazerbation während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Auch in der Studie 204471 (OSMO) überlappen sich die Konfidenzintervalle zum Anteil klinisch signifikanten Exazerbationen sowie die Konfidenzintervalle zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Exazerbation während dem Studienzeitraum (On- und Off-Treatment) für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Die Daten zu Exazerbationen sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Die Konfidenzintervalle zum Anteil der Exazerbationen sowie die Konfidenzintervalle der Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 2 weiteren Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene. Daher ist auch für Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren von einer Ähnlichkeit des Auftretens von Asthma-Exazerbationen im Vergleich zu Jugendlichen bzw. Erwachsenen auszugehen.

Zu beachten ist jedoch die kleine Anzahl an Kindern und jugendlichen Patienten.

4.3.2.3.3.4 Endpunkt: SGRQ Responder – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-122: Operationalisierung von SGRQ Responder

Studie	Operationalisierung
200363	Der SGRQ wurde im Rahmen der Studie nicht erhoben.
MEA115661 (COSMOS)	Der SGRQ wurde im Rahmen der Studie nicht erhoben.
201312	Der SGRQ wurde im Rahmen der Studie nicht erhoben.
204471 (OSMO)	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 im Studienzentrum durch den Patienten auf Papier ausgefüllt. Der SGRQ wurde zu Baseline (Woche 0), V5 (Woche 12), V8 (Woche 24) und zur Abschlussvisite (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 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.

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 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
204471 (OSMO)	nein	ja	ja	ja

Verblindung Endpunkterheber:

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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.

Als gültiger Standard der Berichterstattung werden in diesem Abschnitt deskriptive Analysen verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen/Kindern zu verdeutlichen.

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.

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.

<u>200363</u>

Nicht zutreffend.

<u>MEA115661 (COSMOS)</u>

Nicht zutreffend.

<u>201312</u>

Nicht zutreffend.

204471(OSMO)

Tabelle 4-124: Ergebnisse für SGRQ Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO)

Studie	**Ergebnisse für SGRQ Responder**	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	143
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32
	SGRQ Responder [1], n (%)	113 (79,0)
	95% Konfidenzintervall	(71,4; 85,4)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	2
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32
	SGRQ Responder, n (%)	1 (50,0)
	95% Konfidenzintervall	(1,3; 98,7)
[1] Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Gesamtscores ≥4 Punkte im Vergleich zum Baselinewert		
Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabellen 20.43, 20.44)		

Innerhalb der Studie 204471 (OSMO) überlappen sich die Konfidenzintervalle zum Anteil der SGRQ Responder während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Die Daten zu SGRQ Respondern sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Zu beachten ist jedoch die kleine Anzahl an jugendlichen Patienten.

4.3.2.3.3.5 Endpunkt: ACQ-5 Responder – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-125: Operationalisierung von ACQ-5 Responder

Studie	Operationalisierung
200363	Der Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Der ACQ-5 wurde zu Baseline (Woche 0), V3 (Woche 4), V4 (Woche 8), V6 (Woche 12), V7 (Woche 16), und zu V8 (Woche 20) erhoben sowie zu V12 (Woche 32), V15 (Woche 44), V18 (Woche 56), V21 (Woche 68), V22 (Woche 72) und V23 (Woche 80). 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 (Woche 0) oder niedriger an Woche 12 (Part A) bzw. Woche 72 (Part B) definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.
MEA115661 (COSMOS)	Der Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Der ACQ-5 wurde zu Baseline (Woche 0), V2 (Woche 4), V5 (Woche 16), V8 (Woche 28), V11 (Woche 40) und zu V14 (Woche 52) 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 reicht von 0 (keine Einschränkung/Limitation) bis 6 (vollständige Einschränkung/Limitation). 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 52 definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.

Studie	Operationalisierung
201312	Der Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Der ACQ-5 wurde zu Baseline (Woche 0), V4 (Woche 12), V7 (Woche 24), V10 (Woche 36), V13 (Woche 48), V16 (Woche 60), V19 (Woche 72), V22 (Woche 84), V25 (Woche 96), V28 (Woche 108), V31 (Woche 120), V34 (Woche 132), V37 (Woche 144), V40 (Woche 156) und zu V43 (Woche 168) 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 168 definiert. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllten, auch aufgrund von fehlenden Werten, wurden als Nicht-Responder eingestuft.
204471 (OSMO)	Der Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Der ACQ-5 wurde von V1 (Woche -4 bis -1) bis zu V10 (Woche 32) bei jeder Visite 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 (keine Einschränkung/Limitation) bis 6 (vollständige Einschränkung/Limitation). 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.

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 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-5 in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
200363	nein	ja	ja	ja
MEA115661 (COSMOS)	nein	ja	ja	ja
201312	nein	ja	ja	ja
204471 (OSMO)	nein	ja	ja	ja

Verblindung Endpunkterheber:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (≥6 und <12 Jahre) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

Die Studie MEA115661 (COSMOS) 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..

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeitstudie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Sicherheitsstudie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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.

Als gültiger Standard der Berichterstattung werden in diesem Abschnitt deskriptive Analysen verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen/Kindern zu verdeutlichen.

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.

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.

200363

Tabelle 4-127: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A

Studie	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder**	
200363 - Part A		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	26
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 12
	n [1]	26
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	14 (53,8)
	95% Konfidenzintervall	(33,4; 73,4)

[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt
[2] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger
Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabelle 20.10)

Tabelle 4-128: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 – Part B

Studie	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder**	
200363 - Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	16
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 72
	n [1]	16
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	9 (56,3)
	95% Konfidenzintervall	(29,9; 80,2)

[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt
[2] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger
Quellen: ([89]GSK, 2018, Tabelle 20.08)

MEA115661 (COSMOS)

Tabelle 4-129: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MEA115661 (COSMOS)

Studie	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder**	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	628
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	n [1]	588
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	159 (27,0)
	95% Konfidenzintervall	(23,5; 30,8)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	23
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	n [1]	22
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	2 (9,1)
	95% Konfidenzintervall	(1,1; 29,2)

[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt
[2] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger
Quellen: ([90]GSK, 2018, Tabellen 20.41, 20.42)

201312

Tabelle 4-130: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 201312

Studie	**Ergebnisse für ACQ-5 Responder**	
201312		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	333
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 168
	n [1]	331
	Fehlende Werte für diesen Zeitpunkt, n	325
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	1 (0,3)
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 1,7)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	6
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 168
	n [1]	6
	Fehlende Werte für diesen Zeitpunkt, n	6
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*

*Eigene Berechnung
[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt
[2] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger
Quellen: ([91]GSK, 2018, Tabellen 20.31, 20.32)

204471 (OSMO)

Tabelle 4-131: Ergebnisse für ACQ-5 Responder aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO)

Studie	**Ergebnisse für ACQ-5**	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	143
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32
	n [1]	143

Studie	Ergebnisse für ACQ-5	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	110 (76,9)
	95% Konfidenzintervall	(69,1; 83,6)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	2
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32
	n [1]	2
	ACQ-5 Responder [2], n (%)	1 (50,0)
	95% Konfidenzintervall	(1,3; 98,7)
[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für diesen Zeitpunkt [2] Patienten mit einem ACQ-5 Gesamtscore von 0,5 Einheiten unter dem Baselinewert oder niedriger		
Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabellen 20.45, 20.46)		

Innerhalb der Studien MEA115661 (COSMOS) und 204471 (OSMO) überlappen sich jeweils die Konfidenzintervalle zum Anteil der ACQ-5 Responder während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Die Daten zu ACQ-5 Respondern sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar. Zu beachten ist jedoch die kleine Anzahl an jugendlichen Patienten.

Auf Grund der langen Studiendauer gibt es für die Studie 201312 mit 98,2% fehlender Werte bei den Erwachsenen und 100% fehlender Werte der Jugendlichen keine verwertbare Grundlage für eine Interpretation.

In der Kinderstudie 200363 können über die Hälfte der Patienten ihren ACQ-5 Gesamtscore um mindestens 0,5 Einheiten verbessern.

4.3.2.3.3.6 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.6.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-132: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
200363	Unerwünschte Ereignisse waren als nachteilige Ereignisse definiert, die temporär mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren, unabhängig davon ob sie tatsächlich mit dem Medikament in Verbindung gebracht wurden oder nicht. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen die zeitlich mit dem Medikament assoziiert werden können. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 12- (Part A) bzw. 52- (Part B) wöchigen Behandlungszeitraum (On-Treatment).
MEA115661 (COSMOS)	Unerwünschte Ereignisse waren als nachteilige Ereignisse definiert, die temporär mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren, unabhängig davon ob sie tatsächlich mit dem Medikament in Verbindung gebracht wurden oder nicht. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen die zeitlich mit dem Medikament assoziiert werden können. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 52-wöchigen Behandlungszeitraum (On-Treatment).
201312	Unerwünschte Ereignisse waren als nachteilige Ereignisse definiert, die temporär mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren, unabhängig davon ob sie tatsächlich mit dem Medikament in Verbindung gebracht wurden oder nicht. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen die zeitlich mit dem Medikament assoziiert werden können. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 172-wöchigen Behandlungszeitraum (On-Treatment).
204471 (OSMO)	Unerwünschte Ereignisse waren als nachteilige Ereignisse definiert, die temporär mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren, unabhängig davon ob sie tatsächlich mit dem Medikament in Verbindung gebracht wurden oder nicht. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen die zeitlich mit dem Medikament assoziiert werden können. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 32-wöchigen Behandlungszeitraum (On-Treatment).

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 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
200363	nein	ja	ja	ja
MEA115661 (COSMOS)	nein	ja	ja	ja
201312	nein	ja	ja	ja
204471 (OSMO)	nein	ja	ja	ja

Verblindung Endpunkterheber:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (≥6 und <12 Jahre) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

Die Studie MEA115661 (COSMOS) 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..

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeitstudie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Sicherheitsstudie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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.

Als gültiger Standard der Berichterstattung werden in diesem Abschnitt deskriptive Analysen verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen/Kindern zu verdeutlichen.

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.

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.

200363

Tabelle 4-134: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse**	
200363 - Part A		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	26
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 12
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	18 (69)
	95% Konfidenzintervall	(48,2; 85,7)
Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabellen 20.11)		

Tabelle 4-135: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part B

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse**	
200363 - Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	16
	Erhebungszeitraum	Woche 20-72
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	15 (94)
	95% Konfidenzintervall	(69,8; 99,8)
Quellen: ([89]GSK, 2018, Tabellen 20.09)		

MEA115661 (COSMOS)

Tabelle 4-136: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse**	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	628
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	539 (86)
	95% Konfidenzintervall	(82,9; 88,5)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	23
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	19 (83)
	95% Konfidenzintervall	(61,2; 95,0)
Quellen: ([90]GSK, 2018, Tabellen 20.43, 20.44)		

201312

Tabelle 4-137: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse**	
201312		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	333
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	310 (93)
	95% Konfidenzintervall	(89,8; 95,6)
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	6
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (83)
	95% Konfidenzintervall	(35,9; 99,6)
Quellen: ([91]GSK, 2018, Tabellen 20.33, 20.34)		

204471 (OSMO)

Tabelle 4-138: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (UEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse**	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	143
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	122 (85)
	95% Konfidenzintervall	(78,4; 90,7)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	2
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	2 (100)
	95% Konfidenzintervall	(15,8; 100,0)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabelle 20.47, 20.48)		

Innerhalb der Studien MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) überlappen sich jeweils die Konfidenzintervalle zum Anteil der Personen mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Die Konfidenzintervalle zum Anteil der Kinder mit mindestens einem UE während Verabreichung der Studienmedikation in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene. Daher ist auch für Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren von einer Ähnlichkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Jugendlichen bzw. Erwachsenen auszugehen.

Zu beachten ist jedoch die kleine Anzahl an Kindern und jugendlichen Patienten.

4.3.2.3.3.6.2 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-139: Operationalisierung von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
200363	Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden alle nachteiligen Ereignisse dokumentiert, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder einer kongenitalen Anomalie 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 12- (Part A) bzw. 52- (Part B) wöchigen Behandlungszeitraum (On-Treatment).
MEA115661 (COSMOS)	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 oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder einer kongenitalen Anomalie 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 52-wöchigen Behandlungszeitraum (On-Treatment).
201312	Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden alle nachteiligen Ereignisse dokumentiert, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren, zu einer Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung oder einer kongenitalen Anomalie 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 172-wöchigen Behandlungszeitraum (On-Treatment).
204471 (OSMO)	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 oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, zu einer Behinderung führten, zu einer kongenitalen Anomalie 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).

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 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
200363	nein	ja	ja	ja
MEA115661 (COSMOS)	nein	ja	ja	ja
201312	nein	ja	ja	ja
204471 (OSMO)	nein	ja	ja	ja

Verblindung Endpunkterheber:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (≥6 und <12 Jahre) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

Die Studie MEA115661 (COSMOS) 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..

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeitstudie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Sicherheitsstudie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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.

Als gültiger Standard der Berichterstattung werden in diesem Abschnitt deskriptive Analysen verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen/Kindern zu verdeutlichen.

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.

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.

200363

Tabelle 4-141: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A

Studie	**Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	
200363 – Part A		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	26
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 12
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (19)
	95% Konfidenzintervall	(6,6; 39,4)
Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabelle 20.11)		

Tabelle 4-142: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part B

Studie	**Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	
200363 – Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	16
	Erhebungszeitraum	Woche 20-72
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	4 (25)
	95% Konfidenzintervall	(7,3; 52,4)
Quellen: ([89]GSK, 2018, Tabelle 20.09)		

MEA115661 (COSMOS)

Tabelle 4-143: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS)

Studie	**Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	628
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	89 (14)
	95% Konfidenzintervall	(11,5; 17,1)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	23
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	5 (22)
	95% Konfidenzintervall	(7,5; 43,7)
Quellen: ([90]GSK, 2018, Tabellen 20.43, 20.44)		

201312

Tabelle 4-144: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312

Studie	**Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	
201312		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	333
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	81 (24)
	95% Konfidenzintervall	(19,8; 29,3)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	6
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	3 (50)
	95% Konfidenzintervall	(11,8; 88,2)
Quellen: ([91]GSK, 2018, Tabellen 20.33, 20.34)		

204471 (OSMO)

Tabelle 4-145: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO)

Studie	**Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	143
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	16 (11)
	95% Konfidenzintervall	(6,5; 17,5)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	2

Studie	Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabellen 20.47, 20.48)		

Innerhalb der Studien MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) überlappen sich jeweils die Konfidenzintervalle zum Anteil der Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Die Konfidenzintervalle zum Anteil der Kinder mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene. Daher ist auch für Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren von einer Ähnlichkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Jugendlichen bzw. Erwachsenen auszugehen.

Zu beachten ist jedoch die kleine Anzahl an Kindern und jugendlichen Patienten.

4.3.2.3.3.6.3 Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-146: Operationalisierung von Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
200363	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, 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 20 (Part A) bzw. 60- (Part B) wöchigen Studienzeitraum
MEA115661 (COSMOS)	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, 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.60-wöchigen Studienzeitraum
201312	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, 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 172-wöchigen Studienzeitraum.
204471 (OSMO)	Studienabbrüche wegen unerwünschten Ereignisse waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, 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 gesamten Studienzeitraum bis zur Abschluss-Visite (32 Wochen ±7 Tage) erfasst

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 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
200363	nein	ja	ja	ja
MEA115661 (COSMOS)	nein	ja	ja	ja
201312	nein	ja	ja	ja
204471 (OSMO)	nein	ja	ja	ja

Verblindung Endpunkterheber:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (≥6 und <12 Jahre) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

Die Studie MEA115661 (COSMOS) 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..

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeitstudie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Sicherheitsstudie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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.

Als gültiger Standard der Berichterstattung werden in diesem Abschnitt deskriptive Analysen verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen/Kindern zu verdeutlichen.

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.

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.

200363

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**	
200363 – Part A		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	26
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 20
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	1 (4)
	95% Konfidenzintervall	(0,1; 19,6)
Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabelle 20.11)		

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 200363 - Part B

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**	
200363 – Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	16
	Erhebungszeitraum	Woche 20 bis 80

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	
200363 – Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 20,6)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([89]GSK, 2018, Tabelle 20.09)		

MEA115661 (COSMOS)

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	628
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 60
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	12 (2)
	95% Konfidenzintervall	(1,0; 3,3)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	23
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 60
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 14,8)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([90]GSK, 2018, Tabellen 20.43, 20.44)		

201312

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	
201312		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	333
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	4 (1)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	
201312		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	95% Konfidenzintervall	(0,3; 3,0)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	6
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([91]GSK, 2018, Tabellen 20.33, 20.34)		

204471 (OSMO)

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO)

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	143
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	2 (1)
	95% Konfidenzintervall	(0,2; 5,0)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	2
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32
	Studienabbruch wegen UE, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabellen 20.47, 20.48)		

Innerhalb der Studien MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) überlappen sich jeweils die Konfidenzintervalle zum Anteil der Personen mit Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Die Daten zu Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Die Konfidenzintervalle zum Anteil der Kinder mit Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen während Verabreichung der Studienmedikation in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene. Daher ist auch für Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren von einer Ähnlichkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Jugendlichen bzw. Erwachsenen auszugehen.

Zu beachten ist jedoch die kleine Anzahl an Kindern und jugendlichen Patienten.

4.3.2.3.3.6.4 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-153: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
200363	Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: Systemische (allergische/IgE-vermittelte und nicht-allergische) und lokale Reaktionen an der Einstichstelle, kardiale Ereignisse (einschließlich schwerwiegende kardiale, vaskuläre, thromboembolische und schwerwiegende ischämische Ereignisse) Infektionen und Malignome. Unerwünschte Ereignisse waren als nachteilige Ereignisse definiert, die temporär mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren, unabhängig davon ob sie tatsächlich mit dem Medikament in Verbindung gebracht wurden oder nicht. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen, die zeitlich mit dem Medikament assoziiert werden können. Die Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 12- (Part A) bzw. 52- (Part B) wöchigen Behandlungszeitraum (On-Treatment).
MEA115661 (COSMOS)	Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: Systemische (allergische/IgE-vermittelte und nicht-allergische) und lokale Reaktionen an der Einstichstelle, kardiale Ereignisse, schwere Infektionen und Befall sowie Malignome. Unerwünschte Ereignisse waren als nachteilige Ereignisse definiert, die temporär mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren, unabhängig davon ob sie tatsächlich mit dem Medikament in Verbindung gebracht wurden oder nicht. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen, die zeitlich mit dem Medikament assoziiert werden können. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 52-wöchigen Behandlungszeitraum (On-Treatment).

201312	Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: Systemische (allergische/IgE-vermittelte und nicht-allergische) und lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Infektionen (einschließlich schwere Infektionen und opportunistische Infektionen), Malignome sowie kardiale Ereignisse (einschließlich schwerwiegende kardiale, vaskuläre, thromboembolische und schwerwiegende ischämische Ereignisse). Unerwünschte Ereignisse waren als nachteilige Ereignisse definiert, die temporär mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren, unabhängig davon ob sie tatsächlich mit dem Medikament in Verbindung gebracht wurden oder nicht. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen, die zeitlich mit dem Medikament assoziiert werden können. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 172-wöchigen Behandlungszeitraum (On-Treatment).
204471 (OSMO)	Unerwünschte Ereignisse aus folgenden Gruppen waren als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse charakterisiert: Systemische (allergische/IgE-vermittelte und nicht-allergische) und lokale Reaktionen an der Einstichstelle, Infektionen, Malignome sowie kardiale Ereignisse (einschließlich schwerwiegende kardiale, vaskuläre, thromboembolische und schwerwiegende ischämische Ereignisse). Unerwünschte Ereignisse waren als nachteilige Ereignisse definiert, die temporär mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren, unabhängig davon ob sie tatsächlich mit dem Medikament in Verbindung gebracht wurden oder nicht. Als unerwünschte Ereignisse konnten daher sowohl unerwünschte als auch nichtbeabsichtigte Ereignisse eingestuft werden, ebenso Symptome und Erkrankungen, die zeitlich mit dem Medikament assoziiert werden können. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte durch den Prüfarzt oder sonstiges Personal des Prüfzentrums für den 32-wöchigen Behandlungszeitraum (On-Treatment).

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 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
200363	nein	ja	ja	ja
MEA115661 (COSMOS)	nein	ja	ja	ja
201312	nein	ja	ja	ja
204471 (OSMO)	nein	ja	ja	ja

Verblindung Endpunkterheber:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (≥6 und <12 Jahre) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

Die Studie MEA115661 (COSMOS) 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..

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeitstudie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Sicherheitsstudie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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.

Als gültiger Standard der Berichterstattung werden in diesem Abschnitt deskriptive Analysen verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen/Kindern zu verdeutlichen.

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.

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.

200363

Tabelle 4-155: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part A

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**	
200363 – Part A		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	26
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 12
	Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	6 (23)
	95% Konfidenzintervall	(9,0; 43,6)
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n (%)	1 (4)
	95% Konfidenzintervall	(0,1; 19,6)
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	5 (19)
	95% Konfidenzintervall	(6,6; 39,4)
	Anaphylaxie, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 13,2)*
	Infektionen, n (%)	14 (54)
	95% Konfidenzintervall	(33,4; 73,4)
	Schwere Infektionen, n (%)	2 (8)
	95% Konfidenzintervall	(0,9; 25,1)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
200363 – Part A		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Opportunistische Infektionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 13,2)*
	Neoplasien, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 13,2)*
	Malignome, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 13,2)*
	Herzerkrankungen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 13,2)*
	Schwere Herzerkrankungen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 13,2)*
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 13,2)*
	Schwere ischämische Ereignisse, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 13,2)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([88]GSK, 2018, Tabelle 20.12)		

Tabelle 4-156: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 200363 - Part B

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
200363 – Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-K**
	N	16
	Erhebungszeitraum	Woche 20-72
	Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	1 (6)
	95% Konfidenzintervall	(0,2; 30,2)
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n (%)	1 (6)
	95% Konfidenzintervall	(0,2; 30,2)
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	0

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
200363 – Part B		**Mepolizumab 40 mg s.c.**
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 20,6)*
	Anaphylaxie, n (%)	1 (6)
	95% Konfidenzintervall	(0,2; 30,2)
	Infektionen, n (%)	11 (69)
	95% Konfidenzintervall	(41,3; 89,0)
	Schwere Infektionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 20,6)*
	Opportunistische Infektionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 20,6)*
	Neoplasien, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 20,6)*
	Malignome, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 20,6)*
	Herzerkrankungen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 20,6)*
	Schwere Herzerkrankungen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 20,6)*
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 20,6)*
	Schwere ischämische Ereignisse, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 20,6)*

*Eigene Berechnung
Quellen: ([89]GSK, 2018, Tabellen 20.10)

MEA115661 (COSMOS)

Tabelle 4-157: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - MEA115661 (COSMOS)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	628
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	41 (7)
	95% Konfidenzintervall	(4,7; 8,8)
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n (%)	13 (2)
	95% Konfidenzintervall	(1,1; 3,5)
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	28 (4)
	95% Konfidenzintervall	(3,0; 6,4)
	Anaphylaxie, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 0,6)*
	Infektionen, n (%)	443 (71)
	95% Konfidenzintervall	(66,8; 74,1)
	Schwere Infektionen, n (%)	24 (4)
	95% Konfidenzintervall	(2,5; 5,6)
	Opportunistische Infektionen, n (%)	9 (1)
	95% Konfidenzintervall	(0,7; 2,7)
	Neoplasien, n (%)	15 (2)
	95% Konfidenzintervall	(1,3; 3,9)
	Malignome, n (%)	NZ
	95% Konfidenzintervall	NZ
	Herzerkrankungen, n (%)	24 (4)
	95% Konfidenzintervall	(2,5; 5,6)
	Schwere Herzerkrankungen, n (%)	6 (<1)
	95% Konfidenzintervall	(0,4; 2,1)
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n (%)	9 (1)

Studie	**Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	95% Konfidenzintervall	(0,7; 2,7)
	Schwere ischämische Ereignisse, n (%)	4 (<1)
	95% Konfidenzintervall	(0,2; 1,6)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	23
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 52
	Systemische/lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	1 (4)
	95% Konfidenzintervall	(0,1; 21,9)
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 14,8)*
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	1 (4)
	95% Konfidenzintervall	(0,1; 21,9)
	Anaphylaxie, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 14,8)*
	Infektionen, n (%)	12 (52)
	95% Konfidenzintervall	(30,6; 73,2)
	Schwere Infektionen, n (%)	2 (9)
	95% Konfidenzintervall	(1,1; 28,0)
	Opportunistische Infektionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 14,8)*
	Neoplasien, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 14,8)*
	Malignome, n (%)	NZ
	95% Konfidenzintervall	NZ
	Herzerkrankungen, n (%)	1 (4)
	95% Konfidenzintervall	(0,1; 21,9)
	Schwere Herzerkrankungen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 14,8)*

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
MEA115661 (COSMOS)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 14,8)*
	Schwere ischämische Ereignisse, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 14,8)*
*Eigene Berechnung, NZ=nicht zutreffend Quellen: ([90]GSK, 2018, Tabellen 20.45, 20.46)		

201312

Tabelle 4-158: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - 201312

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
201312		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	333
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172
	Systemische/nicht allergische Reaktionen, n (%)	2 (<1)
	95% Konfidenzintervall	(0,1; 2,2)
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n (%)	2 (<1)
	95% Konfidenzintervall	(0,1; 2,2)
	Nicht allergische Reaktionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 1,1)*
	Anaphylaxie, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 1,1)*
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	13 (4)
	95% Konfidenzintervall	(2,1; 6,6)
	Infektionen, n (%)	277 (83)
	95% Konfidenzintervall	(78,7; 87,0)
	Schwere Infektionen, n (%)	19 (6)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
201312		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	95% Konfidenzintervall	(3,5; 8,8)
	Opportunistische Infektionen, n (%)	15 (5)
	95% Konfidenzintervall	(2,5; 7,3)
	Neoplasien, n (%)	19 (6)
	95% Konfidenzintervall	(3,5; 8,8)
	Malignome, n (%)	8 (2)
	95% Konfidenzintervall	(1,0; 4,7)
	Herzerkrankungen, n (%)	15 (5)
	95% Konfidenzintervall	(2,5; 7,3)
	Schwere Herzerkrankungen, n (%)	6 (2)
	95% Konfidenzintervall	(0,7; 3,9)
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n (%)	7 (2)
	95% Konfidenzintervall	(0,8; 4,3)
	Schwere ischämische Ereignisse, n (%)	3 (<1)
	95% Konfidenzintervall	(0,2; 2,6)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	6
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 172
	Systemische/nicht allergische Reaktionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
	Nicht allergische Reaktionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
	Anaphylaxie, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	1 (17)
	95% Konfidenzintervall	(0,4; 64,1)
	Infektionen, n (%)	5 (83)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
201312		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	95% Konfidenzintervall	(35,9; 99,6)
	Schwere Infektionen, n (%)	1 (17)
	95% Konfidenzintervall	(0,4; 64,1)
	Opportunistische Infektionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
	Neoplasien, n (%)	1 (17)
	95% Konfidenzintervall	(0,4; 64,1)
	Malignome, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
	Herzerkrankungen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
	Schwere Herzerkrankungen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
	Schwere ischämische Ereignisse, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 45,9)*
*Eigene Berechnung Quellen: ([91]GSK, 2018, Tabellen 20.35, 20.36)		

204471 (OSMO)

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – 204471 (OSMO)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Population	**ITT-EVI-E**
	N	143
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32
	Systemische/nicht allergische Reaktionen, n (%)	1 (<1)
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 3,8)

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n (%)	1 (<1)
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 3,8)
	Nicht allergische Reaktionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 2,5)*
	Anaphylaxie, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 2,5)*
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	5 (3)
	95% Konfidenzintervall	(1,1; 8,0)
	Infektionen, n (%)	85 (59)
	95% Konfidenzintervall	(50,9; 67,6)
	Schwere Infektionen, n (%)	6 (4)
	95% Konfidenzintervall	(1,6; 8,9)
	Opportunistische Infektionen, n (%)	5 (3)
	95% Konfidenzintervall	(1,1; 8,0)
	Neoplasien, n (%)	2 (1)
	95% Konfidenzintervall	(0,2; 5,0)
	Malignome, n (%)	1 (<1)
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 3,8)
	Herzerkrankungen, n (%)	7 (5)
	95% Konfidenzintervall	(2,0; 9,8)
	Schwere Herzerkrankungen, n (%)	1 (<1)
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 3,8)
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n (%)	3 (2)
	95% Konfidenzintervall	(0,4; 6,0)
	Schwere ischämische Ereignisse, n (%)	3 (2)
	95% Konfidenzintervall	(0,4; 6,0)
	Population	**ITT-EVI-J**
	N	2
	Erhebungszeitraum	Baseline bis Woche 32

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
204471 (OSMO)		**Mepolizumab 100 mg s.c.**
	Systemische/nicht allergische Reaktionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Systemische Reaktionen (Hypersensitivität), n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Nicht allergische Reaktionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Anaphylaxie, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Lokale Reaktionen an der Einstichstelle, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Infektionen, n (%)	2 (100)
	95% Konfidenzintervall	(15,8; 100,0)
	Schwere Infektionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Opportunistische Infektionen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Neoplasien, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Malignome, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Herzerkrankungen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Schwere Herzerkrankungen, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Schwere kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*
	Schwere ischämische Ereignisse, n (%)	0
	95% Konfidenzintervall	(0,0; 84,2)*

Studie	Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
204471 (OSMO)	**Mepolizumab 100 mg s.c.**
*Eigene Berechnung Quellen: ([92]GSK, 2018, Tabellen 20.49, 20.50)	

Innerhalb der Studien MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) überlappen sich jeweils die Konfidenzintervalle zum Anteil der Personen mit unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse sind daher zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Die Konfidenzintervalle zum Anteil der Kinder mit Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen während Verabreichung der Studienmedikation in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene. Daher ist auch für Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren von einer Ähnlichkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse im Vergleich zu Jugendlichen bzw. Erwachsenen auszugehen.

Zu beachten ist jedoch die kleine Anzahl an Kindern und jugendlichen Patienten.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Für die Endpunkte der einarmigen Studien, die im Abschnitt Weitere Untersuchungen deskriptiv dargestellt sind, wurden keine Subgruppenauswertungen durchgeführt.

Entsprechend der Dossiervorlage sollen potentielle Effektmodifikatoren mittels Interaktionstests untersucht werden, um zu zeigen, ob sich der Behandlungseffekt (Unterschied zwischen zwei Interventionen) zwischen den Subgruppen unterscheidet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns bei den vier als weitere Untersuchungen eingeschlossenen Studien (200363, MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO)), ist die Untersuchung von potentiellen Effektmodifikatoren für den Behandlungseffekt anhand von Interaktionstests nicht möglich. Subgruppenauswertungen für diese Studien werden deshalb weder methodisch noch inhaltlich als sinnvoll erachtet.

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.

Tabelle 4-160: Effekte bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen

Endpunkt	**Studie**	**Erwachsene** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E	**Jugendliche / Kinder** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J
Morbidität			
OCS-Reduktion[1]			
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf ≤5 mg/Tag, %, (95%-KI (%)	**200363**	NZ	Mepolizumab (n=6) 17 (0,4; 64,1) Mepolizumab (n=1) 0 (0,0; 97,5)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=124) 57 (48,1;66,1)	Mepolizumab (n=2) 50,0 (1,3; 98,7)
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 0 mg/Tag, %, (95%-KI (%))	**200363**	NZ	Part A -Mepolizumab (n=6) 0 (0,0; 45,9) Part B -Mepolizumab (n=1) 0 (0,0; 97,5)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=124) 27 (19,8; 36,2)	Mepolizumab (n=2) 0 (0,0; 84,2)

Endpunkt	**Studie**	**Erwachsene** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E		**Jugendliche / Kinder** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J	
Morbidität					
Klinisch signifikante Exazerbationen					
Asthma Exazerbationen (Anteil) klinisch signifikante Exazerbationen, %, (95%-KI (%))	**200363**	NZ		Part A -Mepolizumab (n=26) Part B -Mepolizumab (n=16)	31 (14,3; 51,8) 50 (24,7; 75,3)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=628)	48 (44,1; 52,1)	Mepolizumab (n=23)	39 (19,7; 61,5)
	201312	Mepolizumab (n=333)	63 (57,6; 68,3)	Mepolizumab (n=6)	83 (35,9; 99,6)
	204471 (OSMO)	Mepolizumab (n=143)	41 (33,1; 49,8)	Mepolizumab (n=2)	50 (1,3; 98,7)
Asthma Exazerbationen (Jahresrate), klinisch signifikante Exazerbationen, Jahresrate (95%-KI)	**200363**	NZ		Part B -Mepolizumab (n=16)	0,72 (0,40;1,31)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=628)	0,94 (0,84; 1,05)	Mepolizumab (n=21)	1,25 (0,56; 2,76)
	201312	Mepolizumab (n=333)	0,92 (0,80; 1,05)	Mepolizumab (n=6)	1,56 (0,87; 2,83)
	204471 (OSMO)	Mepolizumab (n=143)	1,14 (0,89,1.46)	Mepolizumab (n=2)	4,37 (0,93; 20,65)

[1]: Endpunkt wurde nicht erhoben in folgenden Studien: MEA115588 (MENSA), 200862 (MUSCA), 201312 (Endpunkt nicht für Jugendliche erhoben), 204471 (OSMO)
NZ=nicht zutreffend; NBB=nicht berechenbar; * Eigene Berechnung
Quellen sowie Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte zu Baseline sind in Kapitel 4.3 angegeben

Innerhalb der weiteren Untersuchungen zeigt sich für den Endpunkt OCS-Reduktion (mit seinen beiden Operationalisierungen „≤5 mg/Tag“ und „0 mg/Tag“) zeigt sich Folgendes:

- Es liegen nur wenige Daten für Kinder (n=6) aus der 200363 und Jugendliche (n=2) aus der Follow-up Studie MEA115661 (COSMOS) vor.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich in fast allen Fällen.

Für den Endpunkt Klinisch signifikante Exazerbationen (mit seinen beiden Operationalisierungen „Anteil klinisch signifikanter Exazerbationen“ und „jährliche Rate klinisch signifikanter Exazerbationen“) zeigt sich Folgendes:

- Im Vergleich zum Endpunkt OCS-Reduktion liegen mehr Daten für Kinder und Jugendliche aus insgesamt 4 weiteren Untersuchungen vor.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

Weitere Endpunkte:

Für den Endpunkt Mortalität zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Insgesamt ist es zu zwei Todesfällen unter den erwachsenen Teilnehmern der Langzeitstudie 201312 gekommen. Es gab keine Todesfälle bei Kindern oder Jugendlichen.
- Es ist von einer Ähnlichkeit des Auftretens von Todesfällen für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥6 und <18 Jahren im Vergleich zu Erwachsenen auszugehen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Exazerbation (mit der Operationalisierung Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation) zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien aus Weitere Untersuchungen, außer der Langzeitstudie 201312, erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind jeweils ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Die Konfidenzintervalle zur Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den

Konfidenzintervallen der 2 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Für den Endpunkt SGRQ Responder zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde nur für die Studie 204471 (OSMO) erhoben.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studie sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich.

Für den Endpunkt ACQ-5 Responder zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien aus Weitere Untersuchungen erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien MEA115661 (COSMOS) und 204471 (OSMO) sind jeweils ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Auf Grund der langen Studiendauer gibt es für die Studie 201312 mit 98,2% fehlender Werte bei den Erwachsenen und 100% fehlender Werte der Jugendlichen keine verwertbare Grundlage für eine Interpretation.
- In der Kinderstudie 200363 können über die Hälfte der Patienten ihren ACQ-5 Gesamtscore um mindestens 0,5 Einheiten verbessern.
- Die Ergebnisse zwischen den Studien unterscheiden sich zum Teil deutlich

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle weiteren Untersuchungen erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind jeweils ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der unerwünschten Ereignisse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle weiteren Untersuchungen erfasst.
- Innerhalb der Studien MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) überlappen sich jeweils die Konfidenzintervalle zum Anteil der Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene.

- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle weiteren Untersuchungen erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der Studien sind jeweils ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle weiteren Untersuchungen erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind jeweils ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Insgesamt ist bei den Ergebnissen jedoch die kleine Anzahl an Kindern und jugendlichen Patienten und auch die zum Teil geringe Anzahl an beobachteten Ereignissen bei der Beurteilung zu beachten.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wird die verfügbare, relevante Evidenz herangezogen. Im vorliegenden Dossier besteht diese Evidenz aus den randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studien MEA115588 (MENSA), MEA115575 (SIRIUS), 200862 (MUSCA) sowie den einarmigen, interventionellen Studien 200363,

MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO), die als weitere Untersuchungen für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Bei den Studien MEA115588 (MENSA), MEA115575 (SIRIUS) und 200862 (MUSCA) handelt sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien, die einen direkten Vergleich zur ZVT für die Gesamtpopulation beinhalten. Ein Großteil der in diesen Studien eingeschlossenen Patienten sind Erwachsene, zudem wurden wenige Jugendliche Patienten im Alter von ≥12 bis <18 Jahren eingeschlossen. Im Rahmen der Nutzenbewertung sollen die Effekte von Mepolizumab in der Population der Jugendlichen denen der Population der Erwachsenen gegenübergestellt werden und dadurch eine Vergleichbarkeit bzw. eine Übertragung von Evidenz abgeleitet werden.

Bei den Studien MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) handelt es sich um einarmige, interventionelle, klinische Studien mit Mepolizumab, bei denen auch Jugendliche im Alter von ≥12 bis <18 Jahren eingeschlossen wurden. Bei MEA115661 (COSMOS) handelt es sich um eine Follow-Up Studie von MEA115588 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS). Die Studie 201312 ist wiederum eine Follow-Up Studie der MEA115661 (COSMOS).

Bei der Studie 200363 handelt es sich um eine einarmige, interventionelle, klinische Studie mit Mepolizumab, die in Part A (PK/PD) und Part B (Langzeit-Sicherheit) unterteilt ist. In dieser Studie sind ausschließlich Kinder im Alter von ≥ 6 und <12 Jahren eingeschlossen.

Aus den Ergebnissen der Population der Kinder und Jugendlichen in den verwendeten Studien lässt sich, auf Grund der geringen Fallzahlen und des einarmigen Studiendesigns der vier unter weitere Untersuchungen gelisteten Studien, nicht unmittelbar ein Zusatznutzen ableiten. Die Ergebnisse sind jedoch geeignet, die Übertragbarkeit der Evidenz von der Population der Erwachsenen auf die Population ≥6 Jahre bis <18 Jahre zu belegen.

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 sowie der weiteren Untersuchungen beträgt mindestens 24 Wochen.

Das Verzerrungspotenzial war für die RCTs sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide.

Die als weitere Untersuchungen einbezogenen einarmige Studien haben aufgrund ihres Studiendesigns eine limitierte Aussagekraft.

Die Aussagekraft der oben genannten Studien ist insgesamt sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der ZVT uneingeschränkt geeignet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

1. *erheblicher Zusatznutzen*
2. *beträchtlicher Zusatznutzen*
3. *geringer Zusatznutzen*
4. *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
5. *kein Zusatznutzen belegbar*
6. *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.

Mit Beschluss vom 21. Juli 2016 hat der G-BA für das Anwendungsgebiet „Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten“ folgenden Zusatznutzen von Mepolizumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt:

a) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die nicht oder nur im Rahmen von akuten Exazerbationen mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden:

   Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b) Patienten mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, die auch über die Behandlung akuter Exazerbationen hinaus regelmäßig mit oralen Kortikosteroiden behandelt werden:

   Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen für die Population b) basierte dabei auf dem Endpunkt „Reduktion der OCS-Dosis“. Hier zeigte sich für den Endpunkt „OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag“ in der Studie MEA115575 (SIRIUS) ein statistisch signifikanter Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo (RR 1,71 [95% KI: 1,13; 2,58]; p=0,008). Des Weiteren stellte der G-BA folgendes fest ([37]G-BA, 2016):

„Im Rahmen der Reduktion der OCS-Dosis konnte in der SIRIUS-Studie die Jahresrate der Exazerbationen in beiden Studienarmen reduziert werden. Dabei verminderte sich die Exazerbationsrate nach der 24-wöchigen Behandlungszeit im Mepolizumab-Arm von 3,310 auf 2,14. Die Gesamtraten der Exazerbationen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo (RR 0,60 [95% KI: 0,44; 0,84]; p=0,002). 10 auf 1,41 und im Kontrollarm von 2,8. Da das Ziel der SIRIUS-Studie eine Dosisreduktion der oralen Corticosteroide war und die Asthma-Symptomatik für die Steuerung der OCS-Dosisreduktion herangezogen wurde, können die Ergebnisse zu den Endpunkten „Klinisch signifikante Exazerbationen“, „Episoden nächtlichen Erwachens mit Gebrauch von Notfallmedikation“ und „Asthma-Symptomscore“ nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Im Rahmen der G-BA-Beratung zur Indikationserweiterung von Mepolizumab auf Kinder und Jugendliche stellt der G-BA darüber hinaus folgendes fest: „*Der G-BA sei jedoch bei zukünftigen Studien insbesondere an einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte/Symptome, wie beispielsweise der Exazerbationsrate, interessiert.“*. Daher werden im Folgenden die Endpunkte zur OCS-Reduktion (Reduktion auf Werte ≤5 mg/Tag, Reduktion auf 0 mg/Tag), sowie zur Exazerbationsrate (Anteil, Jahresrate) hervorgehoben.

In der für dieses Dossier herangezogenen (und oben im Detail beschriebenen) SIRIUS-Population zeigt sich für die erwachsenen Patienten beim Endpunkt „OCS-Reduktion auf ≤5 mg/Tag“ ein vergleichbares Bild wie in der Population, die zum Zusatznutzen von Mepolizumab bei Erwachsenen führte: Unter Placebo wurden jeweils 32% Responder beobachtet, während unter Mepolizumab jeweils 55% Responder beobachtet wurden, das zugehörige Relative Risiko für die Population, die zum Zusatznutzen von Mepolizumab führte, lag bei 1,71, mit einem 95% Konfidenzintervall von 1,13 – 2,58 und einem p-Wert von 0,008.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die relevanten Endpunkte OCS-Reduktion und Exazerbationen für die sieben Studien dargestellt – getrennt nach Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen.

Tabelle 4-161: Effekte bei Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen

Endpunkt	**Studie**	**Erwachsene** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E		**Jugendliche / Kinder** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J	
Morbidität					
OCS-Reduktion[1]					
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf ≤5 mg/Tag, %, (95%-KI (%))	**MEA115575 (SIRIUS)**	Mepolizumab (n=67) Placebo (n=66)	55 (42,6; 67,4) 32 (20,9; 44,4)	Mepolizumab (n=2) Placebo (n=0)	0 (0,0; 84,2) NBB
	200363	NZ		Mepolizumab (n=6) Mepolizumab (n=1)	17 (0,4; 64,1) 0 (0,0; 97,5)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=124)	57 (48,1;66,1)	Mepolizumab (n=2)	50,0 (1,3; 98,7)
OCS-Reduktion Responder: Reduktion auf 0 mg/Tag, %, (95%-KI (%))	**MEA115575 (SIRIUS)**	Mepolizumab (n=67) Placebo (n=66)	15 (7,4; 25,7) 8 (2,5; 16,8)	Mepolizumab (n=2) Placebo (n=0)	0 (0,0; 84,2) NBB
	200363	NZ		Part A -Mepolizumab (n=6) Part B -Mepolizumab (n=1)	0 (0,0; 45,9) 0 (0,0; 97,5)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=124)	27 (19,8; 36,2)	Mepolizumab (n=2)	0 (0,0; 84,2)

Endpunkt	**Studie**	**Erwachsene** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E		**Jugendliche / Kinder** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J	
Morbidität					
Klinisch signifikante Exazerbationen					
Asthma Exazerbationen (Anteil) Anteil der Patienten mit mindestens einer klinisch signifikanten Exazerbation in % (95%-KI (%))	**MEA115575 (SIRIUS)**	Mepolizumab (n=67) Placebo (n=66)	42 (29,8; 54,5) 68 (55,6; 79,1)	Mepolizumab (n=2) Placebo (n=0)	50 (1,3; 98,7) NBB
	MEA115588 (MENSA)	Mepolizumab (n=187) Placebo (n=182)	34 (27,5; 41,5) 56 (48,5; 63,4)	Mepolizumab (n=7) Placebo (n=9)	0 (0,0; 41,0)* 33 (7,5; 70,1)
	200862 (MUSCA)	Mepolizumab (n=268) Placebo (n=274)	21 (16,2; 26,3) 41 (35,0; 47,0)	Mepolizumab (n=6) Placebo (n=3)	17 (0,4; 64,1) 33 (0,8; 90,6)
	200363	NZ		Part A -Mepolizumab (n=26) Part B -Mepolizumab (n=16)	31 (14,3; 51,8) 50 (24,7; 75,3)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=628)	48 (44,1; 52,1)	Mepolizumab (n=23)	39 (19,7; 61,5)
	201312	Mepolizumab (n=333)	63 (57,6; 68,3)	Mepolizumab (n=6)	83 (35,9; 99,6)
	204471 (OSMO)	Mepolizumab (n=143)	41 (33,1; 49,8)	Mepolizumab (n=2)	50 (1,3; 98,7)

Endpunkt	**Studie**	**Erwachsene** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-E		**Jugendliche / Kinder** Effektschätzer (95% Konfidenzintervall), Population: ITT-EVI-K/ ITT-EVI-J	
Morbidität					
Asthma Exazerbationen (Jahresrate) Jahresrate der klinisch signifikanten Exazerbationen (95%-KI)	**MEA115575 (SIRIUS)**	Mepolizumab (n=67) Placebo (n=66)	1,41 (1,04; 1,90) 2,11 (1,65; 2,69)	Mepolizumab (n=2) Placebo (n=0)	NBB NBB
	MEA115588 (MENSA)	Mepolizumab (n=187) Placebo (n=182)	0,84 (0,66; 1,06) 1,76 (1,45; 2,14)	Mepolizumab (n=7) Placebo (n=9)	0 (0,0; 0,0) 1,07 (0,32; 3,63)
	200862 (MUSCA)	Mepolizumab (n=268) Placebo (n=274)	0,51 (0,39; 0,66) 1,22 (1,01; 1,46)	Mepolizumab (n=6) Placebo (n=3)	0,35 (0,05; 2,51) 0,71 (0,10; 5,03)
	200363	NZ		Part B -Mepolizumab (n=16)	0,72 (0,40;1,31)
	MEA115661 (COSMOS)	Mepolizumab (n=628)	0,94 (0,84; 1,05)	Mepolizumab (n=21)	1,25 (0,56; 2,76)
	201312	Mepolizumab (n=333)	0,92 (0,80; 1,05)	Mepolizumab (n=6)	1,56 (0,87; 2,83)
	204471 (OSMO)	Mepolizumab (n=143)	1,14 (0,89,1.46)	Mepolizumab (n=2)	4,37 (0,93; 20,65)

Die Studienmedikation, Mepolizumab und Placebo, wurde jeweils zusätzlich zu einer patientenindividuellen Therapieeskalation gemäß ZVT gegeben

[1]: Endpunkt wurde nicht erhoben in folgenden Studien: MEA115588 (MENSA), 200862 (MUSCA), 201312 (Endpunkt nicht für Jugendliche erhoben), 204471 (OSMO)

NZ=nicht zutreffend; NBB=nicht berechenbar; *Eigene Berechnung

Quellen sowie Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte zu Baseline sind in Kapitel 4.3.1.3 angegeben

Für den Endpunkt OCS-Reduktion (mit seinen beiden Operationalisierungen „≤5 mg/Tag“ und „0 mg/Tag“) zeigt sich Folgendes:

- Es liegen nur wenig Daten für Kinder (n=6) aus der 200363 und Jugendliche (n=2) aus der MEA115575 (SIRIUS), die auch in deren Follow-up Studie MEA115661 (COSMOS) eingeschlossen waren, vor.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Beim Vergleich zwischen den Erwachsenen aus der Studie MEA115575 (SIRIUS) (auf die der Zusatznutzen zurückzuführen ist) und den Kindern bzw. Jugendlichen aus den anderen beiden Studien sind ebenfalls ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

Für den Endpunkt Exazerbationsrate (mit seinen beiden Operationalisierungen „Anteil klinisch signifikanter Exazerbationen“ und „Jahresrate klinisch signifikanter Exazerbationen“) zeigt sich Folgendes:

- Im Vergleich zum Endpunkt OCS-Reduktion liegen mehr Daten für Kinder und Jugendliche aus insgesamt 6 Studien vor.
- In der Population der SIRIUS, die zum Zusatznutzen von Mepolizumab bei Erwachsenen führte, kam es unter Placebo bei 69% und unter Mepolizumab bei 42% zu Exazerbationen, das zugehörige Relative Risiko lag bei 0,6 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,44 – 0,84 und einem p-Wert von 0,002.
- Die hier im Dossier minimal abweichenden Werte (68% zu 42% Exazerbationen im Vergleich zu 69% zu 42%) erklären sich durch die auf Grund der geringen Anzahl (n=1) nicht ausgeschlossenen Patienten. Dies stellt jedoch qualitativ keinen Unterschied bezüglich der Signifikanz der Effekte von Mepolizumab gegenüber dem Vergleichsarm dar.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich in den meisten Fällen.
- Beim Vergleich zwischen den Erwachsenen aus der Studie MEA115575 (SIRIUS) (bei denen ein signifikanter Effekt im Erwachsenen-Dossier gezeigt wurde) und den Kindern bzw. Jugendlichen aus den anderen Studien sind ebenfalls ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich in den meisten Fällen.

- Bei der Studie MEA115588 (MENSA) kam es bei den sieben mit Mepolizumab behandelten Jugendlichen zu keiner klinisch signifikanten Exazerbation.

Weitere Endpunkte:

Für den Endpunkt Mortalität zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Insgesamt ist es zu jeweils einem Todesfall eines Erwachsenen im Kontrollarm der Studie MEA115588 (MENSA) und SIRIUS sowie zu zwei Todesfällen unter den erwachsenen Teilnehmern der Langzeitstudie 201312 gekommen. Es gab keine Todesfälle bei Kindern oder Jugendlichen.
- Es ist von einer Ähnlichkeit des Auftretens von Todesfällen für Kinder und Jugendliche im Alter ≥6 und <18 im Vergleich zu Erwachsenen auszugehen.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Exazerbation (mit der Operationalisierung Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation) zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien außer der 201312 erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Die Konfidenzintervalle zur Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 2 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Für den Endpunkt Asthma Symptom Score zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für die drei RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) erfasst.
- Es zeigt sich in allen Studien eine ähnliche Veränderung zum Ende der Behandlungsdauer im Vergleich zu den Baselinewerten für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Außerdem kann in allen Studien in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung des Asthma-Symptoms-Score erreicht werden. Die Verbesserung ist in allen Studien jeweils im Mepolizumab-Arm stärker. Dies gilt sowohl für die Population der Erwachsenen, als auch bei der der Jugendlichen. Die Daten zum Asthma Symptom Score sind folglich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Für den Endpunkt Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen aufgrund von Asthmasymptomen) zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für die drei RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA) erfasst.
- Bei den RCTs MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) zeigt sich eine ähnliche Veränderung zu den Baselinewerten für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. Für alle Patienten in den beiden Studien kann eine Verbesserung des nächtlichen Erwachens auf Grund von Asthma erreicht werden. Die Verbesserung ist in beiden Studien jeweils im Mepolizumab-Arm stärker oder mindestens gleichwertig. Dies gilt sowohl für die Population der Erwachsenen, als auch bei der der Jugendlichen in der MEA115588 (MENSA). In der MEA115575 (SIRIUS) gibt es im Vergleichsarm keine jugendlichen Patienten. Insgesamt sind die Daten zur Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen) zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vergleichbar.

Für den Endpunkt SGRQ Responder zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für die drei RCTs MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) und 200862 (MUSCA), sowie die Studie 204471 (OSMO) erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

Für den Endpunkt ACQ-5 Responder zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnliche Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.

Für den Endpunkt EQ-5D zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für die Studie 200862 (MUSCA) erfasst.
- Es zeigt sich eine ähnliche Veränderung im Vergleich zu den Baselinewerten der EQ-5D VAS Skala für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene im Mepolizumab-Arm. Dies spricht für eine Vergleichbarkeit von Jugendlichen und Erwachsenen unter Behandlung mit Mepolizumab. Die Werte der Veränderung zu Baseline im Kontrollarm liegen sowohl für Jugendliche als auch Erwachsene unter denen im Mepolizumab-Arm.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der unerwünschten Ereignisse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Innerhalb der Studien MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA), MEA115661 (COSMOS), 201312 und 204471 (OSMO) überlappen sich die Konfidenzintervalle zum Anteil der Personen mit mindestens einem SUE während Verabreichung der Studienmedikation für die beiden Populationen: Jugendliche und Erwachsene. In der 200862 (MUSCA) ist der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE im Mepolizumab-Arm sowie im Kontrollarm bei Jugendlichen und Erwachsenen jeweils vergleichbar. Insgesamt zeigt sich in beiden Behandlungsarmen für die wenigen eingeschlossenen Jugendliche eine höhere Rate an Patienten mit mindestens einem SUE. In dieser Studie zeigte sich aber auch, für Erwachsene und für Jugendliche, ein jeweils im Behandlungsarm mit Mepolizumab geringerer Anteil von Patienten die ein SUE erlitten haben. Zu beachten ist jedoch die geringe Anzahl an jugendlichen Patienten in der untersuchten Studie.
- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich Folgendes:

- Der Endpunkt wurde für alle Studien erfasst.
- Beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen innerhalb der Studien sind ähnlich Effekte zu beobachten; die entsprechenden Konfidenzintervalle überlappen sich allesamt.
- Die Konfidenzintervalle zum Anteil der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse bei Kindern in der Studie 200363-Part A und -Part B überschneiden sich mit den Konfidenzintervallen der 3 weiteren einarmigen Studien sowohl für Jugendliche, als auch für Erwachsene.

Insgesamt ist bei den Ergebnissen jedoch die kleine Anzahl an Kindern und jugendlichen Patienten und auch die zum Teil geringe Anzahl an beobachteten Ereignissen bei der Beurteilung zu beachten.

Zwischen Erwachsenen und Kindern/Jugendlichen konnte in den dargestellten Daten eine Ähnlichkeit des Erkrankungsbildes und eine Ähnlichkeit der Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden. Zusammen mit der durch die EMA anerkannten Übertragbarkeit der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Kinder und der Ähnlichkeit des Wirkmechanismus ergibt sich nach Auffassung von GSK analog zum Beschluss für Erwachsene **ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** bei Kindern mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma im Alter von ≥6 Jahren bis <18 Jahren.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des

Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-162: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Kinder und Jugendliche im Alter von ≥6 bis <18 Jahren mit schwerem refraktärem eosinophilem Asthma	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage 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.

In der Studienregister- sowie bibliografischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien konnten drei Studien identifiziert werden, die auch Jugendliche im erweiterten Teilgebiet einbeziehen.

Diese schließen jedoch nur einen geringen Anteil an Jugendlichen im Alter von ≥12 und <18 Jahren ein und enthalten keine Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren.

Mit dem Ziel, die bestverfügbare Evidenz im gesamten pädiatrischen Anwendungsgebiet von Mepolizumab zu finden und um die Bewertung des Zusatznutzens möglichst umfassend vornehmen zu können, wurde das Dossier daher um weitere Untersuchungen in Form von weiteren interventionellen, nicht randomisierten Studien ergänzt, die zum Teil auch Kinder im Alter von ≥6 und <12 Jahren eingeschlossen haben.

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. 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

[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.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– 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).

Tabelle 4-163: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikation**
RCT			
MEA115575 (SIRIUS)	ja ([52]GSK, 2014)	ja clinicaltrials.gov: NCT01691508 ([39]ClinicalTrials.gov, 2017) WHO ICTRP: NCT01691508 ([40]ICTRP, 2017)	ja ([53]Bel, et al., 2014)
MEA115588 (MENSA)	ja ([54]GSK, 2014)	ja clinicaltrials.gov: NCT01691521 ([41]ClinicalTrials.gov, 2017) EU-CTR: 2012-001251-40 ([42]EUCTR, 2012) WHO ICTRP: EUCTR2012-001251-40-BE ([43]ICTRP, 2017) NCT01691521 ([44]ICTRP, 2017) PharmNet.Bund: 2012-001251-40 ([45]PharmNet.Bund, 2013)	Ja ([55]Ortega, et al., 2014)

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikation**
200862 (MUSCA)	ja ([56]GSK, 2016))	ja clinicaltrials.gov: NCT02281318 ([46]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2014-002513-27 ([47]EUCTR, 2014) WHO ICTRP: EUCTR2014-002513-27-IT ([48]ICTRP, 2016) NCT02281318 ([49]ICTRP, 2018) PER-080-14 ([50]ICTRP, 2018) PharmNet.Bund: 2014-002513-27 ([51]PharmNet.Bund, 2016)	ja ([57]Chupp, et al., 2017)
Weitere Untersuchungen			
200363	ja ([81]GSK, 2017)	ja clinicaltrials.gov: NCT02377427 ([62]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2014-002666-76 ([63]EUCTR, 2015) WHO ICTRP: EUCTR2014-002666-76-GB ([64]ICTRP, 2015) NCT02377427 ([65]ICTRP, 2018)	nein
MEA115661 (COSMOS),	ja ([83]GSK, 2015)	ja clinicaltrials.gov: NCT01842607 ([66]ClinicalTrials.gov, 2017) EU-CTR: 2012-001644-21 ([67]EUCTR, 2013) WHO ICTRP: EUCTR2012-001644-21-BE ([68]ICTRP, 2015) NCT01842607 ([69]ICTRP, 2017) PharmNet.Bund: 2012-001644-21 ([70]PharmNet.Bund, 2015)	ja ([84]Lugogo, et al., 2016)

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikation**
201312	ja ([85]GSK, 2018)	ja clinicaltrials.gov: NCT02135692 ([71]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2014-000314-54 ([72]EUCTR, 2014) WHO ICTRP: EUCTR2014-000314-54-IT ([73]ICTRP, 2018) NCT02135692 ([74]ICTRP, 2018) PharmNet.Bund: 2014-000314-54 ([75]PharmNet.Bund, 2016)	nein
204471 (OSMO)	ja ([86]GSK, 2017)	ja clinicaltrials.gov: NCT02654145 ([76]ClinicalTrials.gov, 2018) EU-CTR: 2015-003697-32 ([77]EUCTR, 2015) WHO ICTRP: EUCTR2015-003697-32-NL ([78]ICTRP, 2017) NCT02654145 ([79]ICTR, 2018) PharmNet.Bund: 2015-003697-32 ([80]PharmNet.Bund, 2017)	ja ([87]ClinicalTrials.gov, 2018)

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.

1. GINA, Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Updated 2018 2018 12.03.2018. Available from: http://ginasthma.org/download/832/.

2. Buhl R; Bals R; Baur X; Berdel D; Criée C-P; Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma (AWMF-Registriernummer 020-009) 2017

12.06.2018. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf.

3. 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. European Respiratory Journal. 2013: erj02020-2013.

4. G-BA, Gemeinamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab 2016 13.08.2018. Available from: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/216/#tab/beschluesse.

5. G-BA, Gemeinamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-171 - Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten, sowie Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren. 2017 12.12.2017.

6. EP, Europäisches Parlament. Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln 2001 22.03.2018. Available from: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0020:20070126:DE:PDF.

7. Bossley CJ; Fleming L; Gupta A; Regamey N; Frith J; Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2012; 129(4): 974-82. e13.

8. Phipatanakul W; Mauger DT; Sorkness RL; Gaffin JM; Holguin F; Woodruff PG, et al. Effects of age and disease severity on systemic corticosteroid responses in asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017; 195(11): 1439-48.

9. Aljebab F; Choonara I; Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. Archives of disease in childhood. 2016: archdischild-2015-309522.

10. Manson SC; Brown RE; Cerulli A; Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. Respiratory medicine. 2009; 103(7): 975-94.

11. Kamada A; Szefler S. Glucocorticoids and growth in asthmatic children. Pediatric Allergy and Immunology. 1995; 6(3): 145-54.

12. EMA, European Medicines Agency. ICH Topic E 11 - Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population, Note for Guidance on clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population 2001 22.03.2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf.

13. EP, Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 2006 22.03.2018. Available from: https://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf.

14. Lehmann B; Mentzer D; Fischer T; Mallinckrodt-Pape K. Klinische Prüfung an Kindern im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Anforderungen, der Sicherstellung der korrekten Behandlung und ethischen Aspekten. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. 2009; 52(4): 410-6.

15. EMA, European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development (EMA/129698/2012) 2013 18.02.2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142358.pdf.

16. Walford HH; Doherty TA. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. Journal of Asthma and allergy. 2014; 7: 53.

17. Prussin C; Metcalfe DD. 4. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2003; 111(2): S486-S94.

18. Adamko D; Odemuyiwa S; Vethanayagam D; Moqbel R. The rise of the phoenix: the expanding role of the eosinophil in health and disease. Allergy. 2005; 60(1): 13-22.

19. Fitzpatrick AM; Teague WG; Meyers DA; Peters SP; Li X; Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Journal of allergy and clinical immunology. 2011; 127(2): 382-9. e13.

20. Fitzpatrick AM; Baena-Cagnani CE; Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2012; 12(2): 193.

21. Robinson DS; Hamid Q; Ying S; Tsicopoulos A; Barkans J; Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. New England Journal of Medicine. 1992; 326(5): 298-304.

22. Busse WW; Ring J; Huss-Marp J; Kahn J-E. A review of treatment with mepolizumab, an anti–IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010; 125(4): 803-13.

23. Dente FL; Bacci E; Bartoli ML; Cianchetti S; Costa F; Di Franco A, et al. Effects of oral prednisone on sputum eosinophils and cytokines in patients with severe refractory asthma. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2010; 104(6): 464-70.

24. Xu J; Jiang F; Nayeri F; Zetterström O. Apoptotic eosinophils in sputum from asthmatic patients correlate negatively with levels of IL-5 and eotaxin. Respiratory medicine. 2007; 101(7): 1447-54.

25. Dente FL; Carnevali S; Bartoli ML; Cianchetti S; Bacci E; Di Franco A, et al. Profiles of proinflammatory cytokines in sputum from different groups of severe asthmatic patients. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2006; 97(3): 312-20.

26. Hogan SP; Koskinen A; Foster PS. Interleukin-5 and eosinophils induce airway damage and bronchial hyperreactivity during allergic airway inflammation in BALB/c mice. Immunology and cell biology. 1997; 75(3): 284.

27. Campbell HD; Tucker W; Hort Y; Martinson ME; Mayo G; Clutterbuck EJ, et al. Molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of the gene encoding human eosinophil differentiation factor (interleukin 5). Proceedings of the National Academy of Sciences. 1987; 84(19): 6629-33.

28. Zeiger RS; Schatz M; Li Q; Chen W; Khatry DB; Gossage D, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2014; 2(6): 741-50. e4.

29. Price D; Wilson AM; Chisholm A; Rigazio A; Burden A; Thomas M, et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. Journal of asthma and allergy. 2016; 9: 1.

30. Suruki RY; Daugherty JB; Boudiaf N; Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. BMC pulmonary medicine. 2017; 17(1): 74.

31. Hart TK; Cook RM; Zia-Amirhosseini P; Minthorn E; Sellers TS; Maleeff BE, et al. Preclinical efficacy and safety of mepolizumab (SB-240563), a humanized monoclonal antibody to IL-5, in cynomolgus monkeys. Journal of allergy and clinical immunology. 2001; 108(2): 250-7.

32. GSK, GlaxoSmithKline. 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, Clinical Pharmacology Study Report). 2014 23.09.2014.

33. Frigas E; Gleich G. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. Journal of allergy and clinical immunology. 1986; 77(4): 527-37.

34. Obase Y; Shimoda T; Kawano T; Saeki S; Tomari S; Izaki K, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in adolescents with asymptomatic childhood asthma. Allergy. 2003; 58(3): 213-20.

35. Holgate ST; Arshad HS; Roberts GC; Howarth PH; Thurner P; Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. Clinical Science. 2010; 118(7): 439-50.

36. de Blic J; Tillie-Leblond I; Emond S; Mahut B; Duy TLD; Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. Journal of allergy and clinical immunology. 2005; 116(4): 750-4.

37. G-BA, Gemeinamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mepolizumab 2016 31.07.2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3894/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf.

38. IQWiG, Institut für Qualität und Wirschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 385 Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A16-03) 2016 02.05.2016. Available from: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a16-03-mepolizumab-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v.7199.html.

39. ClinicalTrials.gov. 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) 2017 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691508.

40. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 (ICTRP_NCT01691508) 2017 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691508.

41. ClinicalTrials.gov. MEA115588 A Randomised, Double-blind, Doubledummy, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Study of the Efficacy and Safety of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma (NCT01691521) 2017 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691521.

42. EUCTR, EU Clinical Trials Register. 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... (EUCTR_2012-001251-40) 2012 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-001251-40.

43. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 (ICTRP_EUCTR2012-001251-40-BE) 2017 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001251-40.

44. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 (ICTRP_NCT01691521) 2017 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691521.

45. PharmNet.Bund. 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 (PharmNet_2012-001251-40) 2013 17.07.2018. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments.

46. ClinicalTrials.gov. 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 (NCT02281318) 2018 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02281318.

47. EUCTR, EU Clinical Trials Register. 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... (EUCTR_2014-002513-27) 2014 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002513-27.

48. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 (ICTRP_EUCTR2014-002513-27-IT) 2016 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002513-27-IT.

49. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 (ICTRP_NCT02281318) 2018 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281318.

50. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 (ICTRP_PER-080-14) 2018 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-080-14.

51. PharmNet.Bund. 2014-002513-27 A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, 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 (PharmNet_2014-002513-27) 2016 17.07.2018. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments.

52. GSK, GlaxoSmithKline. 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 Study Report). 2014 07.08.2014.

53. Bel EH; Wenzel SE; Thompson PJ; Prazma CM; Keene ON; Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. New England journal of medicine. 2014; 371(13): 1189-97.

54. GSK, GlaxoSmithKline. 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 Study Report). 2014 10.06.2014.

55. Ortega HG; Liu MC; Pavord ID; Brusselle GG; FitzGerald JM; Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. New England Journal of Medicine. 2014; 371(13): 1198-207.

56. GSK, GlaxoSmithKline. 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 – the MUSCA study (200862 Study Report). 2016 13.12.2016.

57. Chupp GL; Bradford ES; Albers FC; Bratton DJ; Wang-Jairaj J; Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2017; 5(5): 390-400.

58. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 200862 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incl. Tio) (MUSCA Tio QCed). 2018 03.08.2018.

59. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol MEA115575 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incl. Tio) (SIRIUS Tio QCed). 2018 06.08.2018.

60. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol MEA115588 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incl. Tio) (MENSA Tio QCed). 2018 02.08.2018.

61. IQWiG, Institut für Qualität und Wirschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allegemeine Methoden Version 5.0 2017 11.07.2017. Available from: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

62. ClinicalTrials.gov. 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 (NCT02377427) 2018 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02377427.

63. EUCTR, EU Clinical Trials Register. 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 (EUCTR_2014-002666-76) 2015 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002666-76.

64. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 (ICTRP_EUCTR2014-002666-76-GB) 2015 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002666-76-GB.

65. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 (ICTRP_NCT02377427) 2018 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02377427.

66. ClinicalTrials.gov. A Multi-centre, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects Who Participated in theMEA115588 or MEA115575 Trials (NCT01842607) 2017 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01842607.

67. EUCTR, EU Clinical Trials Register. MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (EUCTR_2012-001644-21) 2013 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-001644-21.

68. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials (ICTRP_EUCTR2012-001644-21-BE) 2015 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001644-21-BE.

69. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A Multi-centre, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects Who Participated in theMEA115588 or MEA115575 Trials (ICTRP_NCT01842607) 2017 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01842607.

70. PharmNet.Bund. 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 (PharmNet_2012-001644-21) 2015 17.07.2018. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments.

71. ClinicalTrials.gov. 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 (NCT02135692) 2018 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02135692.

72. EUCTR, EU Clinical Trials Register. 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 (EUCTR_2014-000314-54) 2014 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000314-54.

73. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 (ICTRP_EUCTR2014-000314-54-IT) 2018 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000314-54-IT.

74. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 (ICTRP_NCT02135692) 2018 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135692.

75. PharmNet.Bund. 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 (PharmNet_2014-000314-54) 2016 17.07.2018. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments.

76. ClinicalTrials.gov. A Multi-centre, Open Label, Single Arm, 32-week Treatment Study in Subjects With Severe Eosinophilic Asthma Not Optimally Controlled With Current Omalizumab Treatment Who Are Switched From Omalizumab to Mepolizumab 100mg Subcutaneous (Study Number 204471- the OSMO Study) (NCT02654145) 2018 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654145.

77. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A multi-centre, open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are switched from omalizum... (EUCTR_2015-003697-32) 2015 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003697-32.

78. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A multi-centre, open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are switched from omalizumab to mepolizumab 100mg subcutaneous (study number 204471- the OSMO study) (ICTRP_EUCTR2015-003697-32-NL) 2017 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003697-32-NL.

79. ICTR P, International Clinical Trials Registry Platform. A Multi-centre, Open Label, Single Arm, 32-week Treatment Study in Subjects With Severe Eosinophilic Asthma Not Optimally Controlled With Current Omalizumab Treatment Who Are Switched From Omalizumab to Mepolizumab 100mg Subcutaneous (Study Number 204471- the OSMO Study) (ICTRP_NCT02654145) 2018 17.07.2018. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654145.

80. PharmNet.Bund. 2015-003697-32 A multi-centre, open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are switched from omalizumab to mepolizumab 100mg subcutaneous (study number 204471-the OSMO study) (PharmNet_2015-003697-32 2017. Available from: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments.

81. GSK, GlaxoSmithKline. An open-label study to characterise the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma (Interim report; final Part A results only) (Study Report 200363-Part A). 2017 07.08.2017.

82. GSK, GlaxoSmithKline. An open-label study to characterise the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma (Parts A and B) (Study Report 200363-Part B). 2018 16.07.2018.

83. GSK, GlaxoSmithKline. 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 Study Report). 2015 13.03.2015.

84. Lugogo N; Domingo C; Chanez P; Leigh R; Gilson MJ; Price RG, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. Clinical therapeutics. 2016; 38(9): 2058-70. e1.

85. GSK, GlaxoSmithKline. 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 (201312 Study Report). 2018 12.04.2018.

86. GSK, GlaxoSmithKline. A multi-centre, open-label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are switched from omalizumab to mepolizumab 100 mg subcutaneous study number 204471-the OSMO study) (204471 Study Report). 2017 15.11.2017.

87. ClinicalTrials.gov. A Multi-centre, Open Label, Single Arm, 32-week Treatment Study in Subjects With Severe Eosinophilic Asthma Not Optimally Controlled With Current Omalizumab Treatment Who Are Switched From Omalizumab to Mepolizumab 100mg Subcutaneous (Study Number 204471- the OSMO Study) (NCT02654145 - Publikation) 2018 17.07.2018. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654145.

88. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 200363 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (200363 Part A All). 2018 05.07.2018.

89. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 200363 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (200363 Part B All). 2018 10.07.2018.

90. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol MEA115661 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incl. Tio) (COSMOS Tio QCed). 2018 06.08.2018.

91. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 201312 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incl. Tio) (COSMEX Tio QCed). 2018 02.08.2018.

92. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 204471 Paeds German Value Dossier; Population G-BA Target Pop. Flag Based an ACT (incol Tio) (OSMO Tio QCed). 2018 03.08.2018.

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) für die Indikation Asthma wurde am 17.07.2018 eine Literaturrecherche für die Suche nach RCT durchgeführt.

Tabelle 4-164: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	17.07.2018	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Mepolizumab	178
2	sb*240563* or sb240563* or "SB 240563" or "196078-29-2"	10
3	Nucala	6
4	#1 or #2 or #3	179
5	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	11462
7	#4 AND #5	33

Tabelle 4-165: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	17.07.2018	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	'mepolizumab'/exp	1684
2	sb*240563 OR '196078-29-2'	1594
3	Nucala [All Fields]	58
4	#1 OR #2 OR #3	1684
5	'asthma'/exp OR 'asthma'	292863
8	#4 AND #5	1252

Tabelle 4-166: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	17.07.2018	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	"Mepolizumab"[Supplementary concept]	188
2	"Mepolizumab"[All Fields] OR "sb240563"[All Fields] OR "196078-29-2"[All Fields]	394
3	„Nucala“ [All Fields]	394
4	#1 OR #2 OR #3	394
5	"asthma”[MeSH Terms]	119809
6	#4 AND #5	155

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für die Substanz Mepolizumab (einschließlich Synonyme) für die Indikation Asthma wurde am 17.07.2018 eine Literaturrecherche für die Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 4-167: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	17.07.2018	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Mepolizumab	178
2	sb*240563* or sb240563* or "SB 240563" or "196078-29-2"	10
3	Nucala	6
4	#1 or #2 or #3	179
5	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	11462
6	#4 AND #5	33

Tabelle 4-168: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	17.07.2018	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	'mepolizumab'/exp	1684
2	sb*240563 OR '196078-29-2'	1594
3	Nucala [All Fields]	58
4	#1 OR #2 OR #3	1684
5	'asthma'/exp OR 'asthma'	292863
6	#4 AND #5	1252

Tabelle 4-169: Bibliografische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	17.07.2018	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	"Mepolizumab"[Supplementary concept]	188
2	"Mepolizumab"[All Fields] OR "sb240563"[All Fields] OR "196078-29-2"[All Fields]	394
3	„Nucala“ [All Fields]	394
4	#1 OR #2 OR #3	394
5	"asthma”[MeSH Terms]	119809
6	#4 AND #5	155

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 4-170: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.07.2018
Suchstrategie 1	Advanced Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB240563 OR "SB 240563" OR NUCALA OR 196078-29-2 [Search Terms]
Treffer	48

Tabelle 4-171: 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	17.07.2018
Suchstrategie 1	Basic Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB240563 OR "SB 240563" OR NUCALA OR 196078-29-2
Treffer	37

Tabelle 4-172: 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	17.07.2018
Suchstrategie 1	Basic Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB 240563 OR SB240563 OR NUCALA OR 196078-29-2
Treffer	85

Tabelle 4-173: 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	17.07.2018
Suchstrategie 1	Mepolizumab [Textfelder] ODER ?240563 [Textfelder] ODER NUCALA [Textfelder] ODER 196078-29-2 [CAS-number]
Treffer	22

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-174: Suche im Studienregister clinicaltrials.gov nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.07.2018
Suchstrategie 1	Advanced Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB240563 OR "SB 240563" OR NUCALA OR 196078-29-2 [Search Terms]
Treffer	48

Tabelle 4-175: 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	17.07.2018
Suchstrategie 1	Basic Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB240563 OR "SB 240563" OR NUCALA OR 196078-29-2
Treffer	37

Tabelle 4-176: 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	17.07.2018
Suchstrategie 1	Basic Search: Mepolizumab OR SB-240563 OR SB 240563 OR SB240563 OR NUCALA OR 196078-29-2
Treffer	85

Tabelle 4-177: 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	17.07.2018
Suchstrategie 1	Mepolizumab [Textfelder] ODER ?240563 [Textfelder] ODER NUCALA [Textfelder] ODER 196078-29-2 [CAS-number]
Treffer	22

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 0 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-178: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – RCT

Nr.	Autoren / Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	Journal / Datenbank	Ausschlussgrund
1	Antoniu, S. A.	Mepolizumab for difficult-to-control asthma with persistent sputum eosinophilia	Expert opinion on investigational drugs. 2009; 18 (6): 869-871	A1
2	Büttner, C., Lun, A., Splettstoesser, T., Kunkel, G. and Renz, H.	Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions	The European Respiratory Journal. 2003 May; 21 (5): 799-803	E1
3	Flood-Page, P., Menzies-Gow, A., Phipps, S., Ying, S., Wangoo, A., Ludwig, M. S., Barnes, N., Robinson, D. and Kay, A. B.	Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics	Journal of Clinical Investigation. 2003 Oct; 112 (7): 1029-36	E6
4	Haldar, P., Brightling, C. E., Hargadon, B., Gupta, S., Monteiro, W., Sousa, A., Marshall, R. P., Bradding, P., Green, R. H., Wardlaw, A. J. and Pavord, I. D.	Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma	The New England Journal of Medicine. 2009; 360 (10): 973-984	E1
5	Lugogo, N., Domingo, C., Chanez, P., Leigh, R., Gilson, M. J., Price, R. G., Yancey, S. W. and Ortega, H. G.	Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study	Clinical Therapeutics. 2016 Sep; 38 (9): 2058-2070.e1	E5
6	Menzies-Gow, A., Flood-Page, P., Sehmi, R., Burman, J., Hamid, Q., Robinson, D. S., Kay, A. B. and 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 Apr; 111 (4): 714-9	E6
7	Albers, F. C., Liu, M. C., Chipps, B. E., Chapman, K. R., Muñoz, X., Bergna, M. A., Azmi, J., Mouneimne, D., Joksaite, S. and Galkin, D.	Efficacy and safety of mepolizumab in uncontrolled patients with severe eosinophilic asthma following a switch from omalizumab (OSMO Study): asthma control, quality of life and lung function outcomes	Journal of Allergy and Clinical Immunology. February 2018; Volume 141, Issue 2, Supplement, Page AB408	A1
8	Busse, W. W.	Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no!	The European Respiratory Journal. 2018 May 10; 51 (5)	A1

Nr.	Autoren / Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	Journal / Datenbank	Ausschlussgrund
9	Chupp, G. L., Bradford, E. S., Albers, F. C., Bratton, D. J., Wang-Jairaj, J., Nelsen, L. M., Trevor, J. L., Magnan, A. and Ten Brinke, A.	Mepolizumab significantly improves health status and asthma control in severe eosinophilic asthma: The musca study-a phase iiib randomized, placebo-controlled trial	Journal of Allergy and Clinical Immunology. February 2017; Volume 139, Issue 2, Supplement, Page AB380	A1
10	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
11	NCT02559791	Anti-Interleukin-5 (IL5) Monoclonal Antibody (MAb) in Prednisone-dependent Eosinophilic Asthma	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E2
12	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	Cochrane Central Register of Controlled Trials	A1
13	NCT02594332	Effects of Mepolizumab Compared to Placebo on Airway Physiology in Patients With Eosinophilic Asthma: MEMORY Study	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
14	NCT02654145	Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E5
15	NCT03476109	Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
16	NCT03292588	A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children	Cochrane Central Register of Controlled Trials	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-179: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche – Weitere Untersuchungen

Nr.	Autoren / Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	Journal / Datenbank	Ausschlussgrund
1	Antoniu, S. A.	Mepolizumab for difficult-to-control asthma with persistent sputum eosinophilia	Expert opinion on investigational drugs. 2009; 18 (6): 869-871	A1
2	Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J., Prazma, C. M., Keene, O. N., Yancey, S. W., Ortega, H. G. and Pavord, I. D.	Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma	The New England Journal of Medicine. 2014; 371: 1189-1197	E4
3	Büttner, C., Lun, A., Splettstoesser, T., Kunkel, G. and Renz, H.	Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions	The European Respiratory Journal. 2003 May; 21 (5): 799-803	E1
4	Chupp, G. L., Bradford, E. S., Albers, F. C., Bratton, D. J., Wang-Jairaj, J., Nelsen, L. M., Trevor, J. L., Magnan, A. and Ten Brinke, A.	Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial	The Lancet Respiratory Medicine. 2017 May; 5 (5): 390-400	E4
5	Flood-Page, P., Menzies-Gow, A., Phipps, S., Ying, S., Wangoo, A., Ludwig, M. S., Barnes, N., Robinson, D. and Kay, A. B.	Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics	Journal of Clinical Investigation. 2003 Oct;112 (7): 1029-36	E5
6	Haldar, P., Brightling, C. E., Hargadon, B., Gupta, S., Monteiro, W., Sousa, A., Marshall, R. P., Bradding, P., Green, R. H., Wardlaw, A. J. and Pavord, I. D.	Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma	The New England Journal of Medicine. Medicine. 2009; 360 (10): 973-984	E1
7	Menzies-Gow, A., Flood-Page, P., Sehmi, R., Burman, J., Hamid, Q., Robinson, D. S., Kay, A. B. and 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 Apr; 111 (4): 714-9	E5

8	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. and Chanez, P.	Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma	The New England Journal of Medicine. 2014 Sep 25; 371 (13): 1198-207	E4
9	Albers, F. C., Liu, M. C., Chipps, B. E., Chapman, K. R., Muñoz, X., Bergna, M. A., Azmi, J., Mouneimne, D., Joksaite, S. and Galkin, D.	Efficacy and safety of mepolizumab in uncontrolled patients with severe eosinophilic asthma following a switch from omalizumab (OSMO Study): asthma control, quality of life and lung function outcomes	Journal of Allergy and Clinical Immunology. February 2018; Volume 141, Issue 2, Supplement, Page AB408	A1
10	Busse, W. W.	Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no!	The European Respiratory Journal. 2018 May 10; 51 (5)	A1
11	Chupp, G. L., Bradford, E. S., Albers, F. C., Bratton, D. J., Wang-Jairaj, J., Nelsen, L. M., Trevor, J. L., Magnan, A. and Ten Brinke, A.	Mepolizumab significantly improves health status and asthma control in severe eosinophilic asthma: The musca study-a phase iiib randomized, placebo-controlled trial	Journal of Allergy and Clinical Immunology. February 2017; Volume 139, Issue 2, Supplement, Page AB380	A1
12	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
13	NCT02559791	Anti-Interleukin-5 (IL5) Monoclonal Antibody (MAb) in Prednisone-dependent Eosinophilic Asthma	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E2
14	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	Cochrane Central Register of Controlled Trials	A1
15	NCT02594332	Effects of Mepolizumab Compared to Placebo on Airway Physiology in Patients With Eosinophilic Asthma: MEMORY Study	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
16	NCT03476109	Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E1
17	NCT03292588	A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children	Cochrane Central Register of Controlled Trials	E4

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 0 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-180: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1				
1	NCT00086658	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086658	E1
2	NCT00097370	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097370	E1
3	NCT00244686	This Record Contains Information About the Mepolizumab Compassionate Use (CU) Product Activities: 104317: CU and Long-Term Access Study of Mepolizumab in HES. 201956: A Long-term Access Programme for Subjects With Severe Asthma 112562: Expanded Access for Patients With Hypereosinophilic	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244686	E1
4	NCT00266565	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266565	E1
5	NCT00274703	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274703	E1
6	NCT00292877	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292877	E1
7	NCT00358449	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358449	E1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
8	NCT00527566	Mepolizumab As a Steroid-sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527566	E1
9	NCT00716651	Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Churg Strauss Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716651	E1
10	NCT00802438	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00802438	E1
11	NCT01000506	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000506	E2
12	NCT01362244	Mepolizumab in Nasal Polyposis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362244	E1
13	NCT01366521	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366521	E6
14	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463644	E1
15	NCT01471327	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471327	E1
16	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520051	E1
17	NCT01691859	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691859	E1
18	NCT01842607	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842607	E5
19	NCT02020889	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020889	E1
20	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105948	E1
21	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105961	E1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
22	NCT02135692	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic bSubjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135692	E5
23	NCT02293265	Cross-sectional Study for Identification and Description of Severe Asthma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293265	E6
24	NCT02377427	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02377427	E5
25	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555371	A1
26	NCT02594332	Effects of Mepolizumab Compared to Placebo on Airway Physiology in Patients With Eosinophilic Asthma: MEMORY Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594332	E1
27	NCT02654145	Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654145	E5
28	NCT02836496	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836496	E1
29	NCT03014674	A Study to Compare the Pharmacokinetics of Mepolizumab as a Liquid Drug in a Safety Syringe or an Autoinjector Versus Lyophilised Drug	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014674	E1
30	NCT03021304	Study of Mepolizumab Safety Syringe in Asthmatics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021304	E6
31	NCT03028480	Long Term Special Drug Use Investigation of Mepolizumab	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03028480	E5
32	NCT03055195	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055195	E1
33	NCT03085797	Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085797	E1
34	NCT03099096	Study of Mepolizumab Autoinjector in Asthmatics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099096	E6
35	NCT03137043	Prevalence of Severe Asthma in Spanish Hospitals	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137043	E1
36	NCT03292588	A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292588	A1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
37	NCT03298061	Long-term Access Program (LAP) of Mepolizumab for Subjects Who Participated in Study MEA115921	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298061	E1
38	NCT03306043	A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03306043	E1
39	NCT03324230	Exploring Asthma Exacerbations in Mepolizumab Treated Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324230	E1
40	NCT03436511	Burden of Disease Among Subjects With Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436511	E1
41	NCT03453021	Effect of Mepolizumab on Decrease of Systemic Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03453021	E1
42	NCT03476109	Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476109	E1
43	NCT03494881	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494881	E1
44	NCT03557060	NUCALA® Special Drug Use Investigation (EGPA, Long-term)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03557060	E1
45	NCT03562195	A Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562195	A1

Tabelle 4-181: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1				
46	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000929-30	E1
47	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000930-35	E1
48	2005-001932-61	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001932-61	E1
49	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006074-10	E1
50	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001791-20	E1
51	2007-000838-39	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000838-39	E1
52	2008-002353-20	an open-label study to evaluate safety and efficacy of 750 mg intravenous mepolizumab in subjects with steroid refractory eosinophilic cystitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002353-20	E1
53	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003772-21	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
54	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014415-12	E1
55	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022510-11	E1
56	2011-000586-12	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000586-12	E1
57	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001497-29	E2
58	2012-001643-51	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001643-51	E1
59	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001644-21	E5
60	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17	E1
61	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	E1
62	2013-003073-10	A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fix		
63	2013-004297-98	Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004297-98	E1
64	2013-004298-28	Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004298-28	E1
65	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000314-54	E5
66	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	E1
67	2014-001232-11	Study 200622: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophi	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001232-11	E1
68	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002666-76	E5
69	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003162-25	E1
70	2015-001152-29	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001152-29	E5

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
71	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001868-19	E1
72	2015-002361-32	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 a	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002361-32	A1
73	2015-003697-32	A multi-centre, open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are switched from omalizum	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003697-32	E5
74	2015-005212-14	A phase IIIB, 24-week randomised, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI + UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary diseas	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	E1
75	2016-001831-10	An open-label, single arm, repeat dose, multi-centre study to evaluate the use of a safety syringe for the subcutaneous administration of mepolizumab in subjects with severe eosinophilic asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001831-10	E6
76	2016-001832-36	An open-label, single arm, repeat dose, multi-centre study to evaluate the use of an autoinjector for the subcutaneous administration of mepolizumab in subjects with severe eosinophilic asthma (Stu	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001832-36	E6
77	2016-002405-19	An open label, randomised, three arm, single dose, multicentre, parallel group study in healthy subjects to compare the pharmacokinetics of subcutaneous mepolizumab when delivered as a liquid drug	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002405-19	E1
78	2016-002513-22	A 24-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidimium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
79	2016-004255-70	A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasa	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004255-70	E1
80	2017-000184-32	A multi-centre, open-label extension, safety study to describe the longterm clinical experience of mepolizumab in participants with hypereosinophilic syndrome (HES) from Study 200622	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000184-32	E1

Tabelle 4-182: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – RCT

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1				
81	ACTRN12617001275358	Can Functional Lung Ventilation Imaging in Asthma and Chronic obstructive pulmonary disease identify response to treatment.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617001275358.aspx	E1
82	ACTRN12618000113257	Effect of mepolizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12618000113257.aspx	E1
83	ACTRN12618000850279	How to "choosebetweenamab" for severe asthma, comparing treatment with mepolizumab and omalizumab for patients with severe allergic and eosinophilic asthma.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12618000850279.aspx	A1
84	DRKS00007259	Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients Characterized by Eosinophil Level	http://www.drks.de/DRKS00007259	E1
85	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.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000929-30	E1
86	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.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000930-35	E1
87	EUCTR2005-001932-61-GB	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001932-61	E1
88	EUCTR2005-006074-10-GB	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006074-10	E1

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		(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		
89	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001791-20	E1
90	EUCTR2007-000838-39-FR	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000838-39	E1
91	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002353-20	E1
92	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003772-21	E1
93	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.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014415-12	E2
94	EUCTR2010-022510-11-DE	Study of a mepolizumab in different administration forms in patients with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022510-11	E1
95	EUCTR2011-000586-12-NL	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations - MATERIAL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000586-12	E1
96	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001497-29	E2

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
97	EUCTR2012-001643-51-GB	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001643-51	E1
98	EUCTR2012-001644-21-BE	A safety study for subjects with severe asthma who participated in MEA115575 or MEA115588	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001644-21	E5
99	EUCTR2012-004385-17-BE	Study of mepolizumab versus placebo in addition to standard of care for the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17	E1
100	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	E1
101	EUCTR2013-004297-98-NL	English Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004297-98	E1
102	EUCTR2013-004298-28-SE	Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004298-28	E1
103	EUCTR2014-000314-54-IT	An Extension Study to MEA115661 for subjects who benefited from mepolizumab treatment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000314-54	E5
104	EUCTR2014-001232-11-GB	Study of mepolizumab vs. placebo in patients with HES who receive standard therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001232-11	E1
105	EUCTR2014-002666-76-GB	A study of mepolizumab in children from 6 to 11 years of age with severe asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002666-76	E5
106	EUCTR2014-003162-25-DE	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003162-25	E1
107	EUCTR2015-001152-29-BE	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001152-29	E5
108	EUCTR2015-001868-19-DE	Effects of mepolizumab compared to placebo on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: MEMORY study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001868-19	E1

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
109	EUCTR2015-002361-32-DE	A Study to Evaluate Mepolizumab Withdrawal After Long-Term Use	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002361-32	A1
110	EUCTR2015-003697-32-NL	A open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma who are switched from omalizumab to mepolizumab 100mg subcutaneous	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003697-32	E5
111	EUCTR2016-001831-10-SE	A Real-World Use Study of Safety Syringe for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001831-10	E6
112	EUCTR2016-001832-36-DE	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001832-36	E6
113	EUCTR2016-001832-36-SE	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001832-36	A3
114	EUCTR2016-002405-19-DE	A phase 3 pharmacokinetic study in healthy volunteers of mepolizumab as liquid formulation versus powder for solution formulation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002405-19	E1
115	EUCTR2017-000184-32-DE	Study of mepolizumab in patients with HES from Study 200622	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000184-32	E1
116	ISRCTN75169762	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma: a randomised, double blind, placebo controlled trial	http://isrctn.com/ISRCTN75169762	E2
117	JPRN-UMIN000030466	Identification of prediction marker for efficacy of anti-IL-5 antibody and observation of time course of biomarkers in asthma.	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034785	E1
118	NCT00086658	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00086658	E1
119	NCT00097370	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00097370	E1
120	NCT00244686	This Record Contains Information About the Mepolizumab Compassionate Use (CU) Product Activities: 104317: CU and Long-Term Access Study of Mepolizumab in HES. 201956:A Long-term Access Programme for Subjects With Severe	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00244686	E1

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Asthma 112562: Expanded Access for Patients With Hypereosinophilic		
121	NCT00266565	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00266565	E1
122	NCT00274703	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00274703	E1
123	NCT00292877	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00292877	E1
124	NCT00358449	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00358449	E1
125	NCT00527566	Mepolizumab As a Steroid-sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00527566	E1
126	NCT00802438	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00802438	E1
127	NCT01000506	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01000506	E2
128	NCT01362244	Mepolizumab in Nasal Polyposis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01362244	E1
129	NCT01366521	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01366521	E1
130	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01463644	E1
131	NCT01471327	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471327	E1
132	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520051	E1
133	NCT01691859	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691859	E1
134	NCT01705795	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01705795	E1

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
135	NCT01842607	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01842607	E5
136	NCT02020889	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020889	E1
137	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105948	E1
138	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105961	E1
139	NCT02135692	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02135692	E5
140	NCT02377427	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02377427	E5
141	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02555371	A1
142	NCT02654145	Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02654145	E5
143	NCT02836496	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02836496	E1
144	NCT03014674	A Study to Compare the Pharmacokinetics of Mepolizumab as a Liquid Drug in a Safety Syringe or an Autoinjector Versus Lyophilised Drug	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03014674	E1
145	NCT03021304	Study of Mepolizumab Safety Syringe in Asthmatics	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03021304	E6
146	NCT03028480	Long Term Special Drug Use Investigation of Mepolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03028480	E5
147	NCT03055195	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03055195	E1
148	NCT03085797	Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085797	E1
149	NCT03099096	Study of Mepolizumab Autoinjector in Asthmatics	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03099096	E6

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
150	NCT03292588	A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03292588	A1
151	NCT03298061	Long-term Access Program (LAP) of Mepolizumab for Subjects Who Participated in Study MEA115921	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03298061	E1
152	NCT03306043	A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03306043	E1
153	NCT03324230	Exploring Asthma Exacerbations in Mepolizumab Treated Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03324230	E1
154	NCT03453021	Effect of Mepolizumab on Decrease of Systemic Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03453021	E1
155	NCT03476109	Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03476109	E1
156	NCT03494881	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03494881	E1
157	NTR6354	What is the effect of an antibody directed against IL-5 (Mepolizumab) in the inflammatory reaction in asthmatic patients	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6354	E1
158	PER-013-14	Study 117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=013-14	E1
159	PER-067-15	201956: A LONG-TERM ACCESS PROGRAMME FOR SUBJECTS WITH SEVERE ASTHMA WHO PARTICIPATED IN A GSK-SPONSORED MEPOLIZUMAB CLINICAL STUDY	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=067-15	E5

Tabelle 4-183: Liste der im Studienregister PharmNet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien - RCT

Nr.	Register ID (PharmNet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1			
160	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
161	2007-000838-39	Expanded access program for mepolizumab in subjects with HES	E1
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 refractory asthma	E2
163	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	E1
164	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	E2
165	2012-001643-51	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	E1
166	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
167	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
168	2013-004297-98	Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level	E1
169	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
170	2014-001232-11	Study 200622: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome	E1
171	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 Subjects Receiving Standard-of-care Therapy)	E1

Nr.	Register ID (PharmNet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
172	2015-001152-29	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	E5
173	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.Eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte monozentrische Studie zur Bewertung der Effekte von Mepolizumab auf die Atemwegsphysiologie bei Patienten mit eosinophilem Asthma: die MEMORY-Studie	E1
174	2015-002361-32	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)	A1
175	2015-003697-32	A multi-centre, open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are switched from omalizumab to mepolizumab 100mg subcutaneous (study number 204471- the OSMO study)	E5
176	2016-001832-36	An open-label, single arm, repeat dose, multi-centre study to evaluate the use of an autoinjector for the subcutaneous administration of mepolizumab in subjects with severe eosinophilic asthma (Study 204959)	E6
177	2016-002405-19	An open label, randomised, three arm, single dose, multicentre, parallel group study in healthy subjects to compare the pharmacokinetics of subcutaneous mepolizumab when delivered as a liquid drug product in a safety syringe or an auto injector with a reconstituted lyophilised drug product from a vial	E1
178	2016-004255-70	A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasal polyps	E1
179	2017-000184-32	A multi-centre, open-label extension, safety study to describe the longtermclinical experience of mepolizumab in participants with hypereosinophilic syndrome (HES) from Study 200622	E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-184: Liste der im Studienregister clinicaltrials.gov identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1				
1	NCT00086658	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086658	E1
2	NCT00097370	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097370	E1
3	NCT00244686	This Record Contains Information About the Mepolizumab Compassionate Use (CU) Product Activities: 104317: CU and Long-Term Access Study of Mepolizumab in HES. 201956:A Long-term Access Programme for Subjects With Severe Asthma 112562: Expanded Access for Patients With Hypereosinophilic	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244686	E1
4	NCT00266565	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00266565	E1
5	NCT00274703	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274703	E1
6	NCT00292877	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292877	E1
7	NCT00358449	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358449	E1
8	NCT00527566	Mepolizumab As a Steroid-sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00527566	E1
9	NCT00716651	Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Churg Strauss Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716651	E1
10	NCT00802438	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00802438	E1
11	NCT01000506	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000506	E2

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
12	NCT01362244	Mepolizumab in Nasal Polyposis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362244	E1
13	NCT01366521	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366521	E5
14	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01463644	E1
15	NCT01471327	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471327	E1
16	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520051	E1
17	NCT01691508	Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691508	E4
18	NCT01691521	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691521	E4
19	NCT01691859	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691859	E1
20	NCT02020889	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020889	E1
21	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105948	E1
22	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105961	E1
23	NCT02281318	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281318	E4
24	NCT02293265	Cross-sectional Study for Identification and Description of Severe Asthma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293265	E5

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
25	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555371	E4
26	NCT02594332	Effects of Mepolizumab Compared to Placebo on Airway Physiology in Patients With Eosinophilic Asthma: MEMORY Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594332	E1
27	NCT02836496	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836496	E1
28	NCT03014674	A Study to Compare the Pharmacokinetics of Mepolizumab as a Liquid Drug in a Safety Syringe or an Autoinjector Versus Lyophilised Drug	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014674	E1
29	NCT03021304	Study of Mepolizumab Safety Syringe in Asthmatics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021304	E5
30	NCT03028480	Long Term Special Drug Use Investigation of Mepolizumab	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03028480	E4
31	NCT03055195	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055195	E1
32	NCT03085797	Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085797	E1
33	NCT03099096	Study of Mepolizumab Autoinjector in Asthmatics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099096	E5
34	NCT03137043	Prevalence of Severe Asthma in Spanish Hospitals	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137043	E1
35	NCT03292588	A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03292588	E4
36	NCT03298061	Long-term Access Program (LAP) of Mepolizumab for Subjects Who Participated in Study MEA115921	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298061	E1
37	NCT03306043	A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03306043	E1
38	NCT03324230	Exploring Asthma Exacerbations in Mepolizumab Treated Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03324230	E1
39	NCT03436511	Burden of Disease Among Subjects With Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436511	E1

Nr.	Register ID (clinicaltrials.gov)	Titel	URL	Ausschlussgrund
40	NCT03453021	Effect of Mepolizumab on Decrease of Systemic Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03453021	E1
41	NCT03476109	Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476109	E1
42	NCT03494881	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03494881	E1
43	NCT03557060	NUCALA® Special Drug Use Investigation (EGPA, Long-term)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03557060	E1
44	NCT03562195	A Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Asthma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562195	E4

Tabelle 4-185: Liste der im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1				
45	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000929-30	E1
46	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000930-35	E1
47	2005-001932-61	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001932-61	E1
48	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006074-10	E1
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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001791-20	E1
50	2007-000838-39	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000838-39	E1
51	2008-002353-20	an open-label study to evaluate safety and efficacy of 750 mg intravenous mepolizumab in subjects with steroid refractory eosinophilic cystitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002353-20	E1
52	2008-003772-21	A Two-Part, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center Study to Investigate the Use of Mepolizumab (Sb-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003772-21	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		240563) in Reducing the Need for Surgery in Subjects with Severe Bilateral Nas		
53	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014415-12	E1
54	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022510-11	E1
55	2011-000586-12	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000586-12	E1
56	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001251-40	E4
57	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001497-29	E2
58	2012-001643-51	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001643-51	E1
59	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17	E1
60	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001827-38	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
61	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) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fix	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	E1
62	2013-004297-98	Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004297-98	E1
63	2013-004298-28	Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004298-28	E1
64	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000884-42	E1
65	2014-001232-11	Study 200622: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophi	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001232-11	E1
66	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002513-27	E4
67	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003162-25	E1
68	2015-001152-29	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001152-29	A1
69	2015-001868-19	A randomized, double-blind, placebo-controlled, mono-center study to evaluate the effects of mepolizumab on airway	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001868-19	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		physiology in patients with eosinophilic asthma: the MEMORY study		
70	2015-002361-32	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 a	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002361-32	E4
71	2015-005212-14	A phase IIIB, 24-week randomised, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI + UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary diseas	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005212-14	E1
72	2016-001831-10	An open-label, single arm, repeat dose, multi-centre study to evaluate the use of a safety syringe for the subcutaneous administration of mepolizumab in subjects with severe eosinophilic asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001831-10	E5
73	2016-001832-36	An open-label, single arm, repeat dose, multi-centre study to evaluate the use of an autoinjector for the subcutaneous administration of mepolizumab in subjects with severe eosinophilic asthma (Stu	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001832-36	E5
74	2016-002405-19	An open label, randomised, three arm, single dose, multicentre, parallel group study in healthy subjects to compare the pharmacokinetics of subcutaneous mepolizumab when delivered as a liquid drug	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002405-19	E1
75	2016-002513-22	A 24-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidimium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002513-22	E1
76	2016-004255-70	A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasa	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004255-70	E1

Nr.	Register ID (EU-CTR)	Titel	URL	Ausschlussgrund
77	2017-000184-32	A multi-centre, open-label extension, safety study to describe the longterm clinical experience of mepolizumab in participants with hypereosinophilic syndrome (HES) from Study 200622	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000184-32	E1

Tabelle 4-186: Liste der im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1				
78	ACTRN12617001275358	Can Functional Lung Ventilation Imaging in Asthma and Chronic obstructive pulmonary disease identify response to treatment.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617001275358.aspx	E1
79	ACTRN12618000113257	Effect of mepolizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12618000113257.aspx	E1
80	ACTRN12618000850279	How to "choosebetweenamab" for severe asthma, comparing treatment with mepolizumab and omalizumab for patients with severe allergic and eosinophilic asthma.	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12618000850279.aspx	E4
81	DRKS00007259	Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients Characterized by Eosinophil Level	http://www.drks.de/DRKS00007259	E1
82	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.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000929-30	E1
83	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.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000930-35	E1

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
84	EUCTR2005-001932-61-GB	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001932-61	E1
85	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006074-10	E1
86	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001791-20	E1
87	EUCTR2007-000838-39-FR	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000838-39	E1
88	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002353-20	E1
89	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003772-21	E1
90	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.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014415-12	E2
91	EUCTR2010-022510-11-DE	Study of a mepolizumab in different administration forms in patients with asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022510-11	E1

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
92	EUCTR2011-000586-12-NL	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations - MATERIAL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000586-12	E1
93	EUCTR2012-001251-40-BE	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001251-40	E4
94	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001497-29	E2
95	EUCTR2012-001643-51-GB	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001643-51	E1
96	EUCTR2012-004385-17-BE	Study of mepolizumab versus placebo in addition to standard of care for the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17	E1
97	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003073-10	E1
98	EUCTR2013-004297-98-NL	English Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004297-98	E1
99	EUCTR2013-004298-28-SE	Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004298-28	E1
100	EUCTR2014-001232-11-GB	Study of mepolizumab vs. placebo in patients with HES who receive standard therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001232-11	E1
101	EUCTR2014-002513-27-IT	A study of mepolizumab (study medicine) as an add-on therapy in subjects with severe uncontrolled asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002513-27	E4
102	EUCTR2014-003162-25-DE	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003162-25	E1
103	EUCTR2015-001152-29-BE	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001152-29	A1

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
104	EUCTR2015-001868-19-DE	Effects of mepolizumab compared to placebo on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: MEMORY study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001868-19	E1
105	EUCTR2015-002361-32-DE	A Study to Evaluate Mepolizumab Withdrawal After Long-Term Use	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002361-32	E4
106	EUCTR2016-001831-10-SE	A Real-World Use Study of Safety Syringe for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001831-10	E5
107	EUCTR2016-001832-36-DE	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001832-36	E5
108	EUCTR2016-001832-36-SE	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001832-36	A3
109	EUCTR2016-002405-19-DE	A phase 3 pharmacokinetic study in healthy volunteers of mepolizumab as liquid formulation versus powder for solution formulation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002405-19	E1
110	EUCTR2017-000184-32-DE	Study of mepolizumab in patients with HES from Study 200622	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000184-32	E1
111	ISRCTN75169762	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma: a randomised, double blind, placebo controlled trial	http://isrctn.com/ISRCTN75169762	E2
112	JPRN-UMIN000030466	Identification of prediction marker for efficacy of anti-IL-5 antibody and observation of time course of biomarkers in asthma.	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034785	E1
113	NCT00086658	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00086658	E1
114	NCT00097370	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00097370	E1
115	NCT00244686	This Record Contains Information About the Mepolizumab Compassionate Use (CU) Product Activities: 104317: CU and Long-Term Access Study of Mepolizumab in HES. 201956:A Long-term Access Programme for Subjects With	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00244686	E1

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		Severe Asthma 112562: Expanded Access for Patients With Hypereosinophilic		
116	NCT00266565	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00266565	E1
117	NCT00274703	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00274703	E1
118	NCT00292877	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00292877	E1
119	NCT00358449	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00358449	E1
120	NCT00527566	Mepolizumab As a Steroid-sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00527566	E1
121	NCT00802438	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00802438	E1
122	NCT01000506	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01000506	E2
123	NCT01362244	Mepolizumab in Nasal Polyposis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01362244	E1
124	NCT01366521	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01366521	E1
125	NCT01463644	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01463644	E1
126	NCT01471327	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471327	E1
127	NCT01520051	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520051	E1
128	NCT01691508	Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691508	E4

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
129	NCT01691521	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691521	E4
130	NCT01691859	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01691859	E1
131	NCT01705795	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01705795	E1
132	NCT02020889	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020889	E1
133	NCT02105948	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105948	E1
134	NCT02105961	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02105961	E1
135	NCT02281318	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02281318	E4
136	NCT02555371	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02555371	E4
137	NCT02836496	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02836496	E1
138	NCT03014674	A Study to Compare the Pharmacokinetics of Mepolizumab as a Liquid Drug in a Safety Syringe or an Autoinjector Versus Lyophilised Drug	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03014674	E1
139	NCT03021304	Study of Mepolizumab Safety Syringe in Asthmatics	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03021304	E5
140	NCT03028480	Long Term Special Drug Use Investigation of Mepolizumab	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03028480	E4
141	NCT03055195	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03055195	E1

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
142	NCT03085797	Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085797	E1
143	NCT03099096	Study of Mepolizumab Autoinjector in Asthmatics	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03099096	E5
144	NCT03292588	A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03292588	E4
145	NCT03298061	Long-term Access Program (LAP) of Mepolizumab for Subjects Who Participated in Study MEA115921	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03298061	E1
146	NCT03306043	A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03306043	E1
147	NCT03324230	Exploring Asthma Exacerbations in Mepolizumab Treated Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03324230	E1
148	NCT03453021	Effect of Mepolizumab on Decrease of Systemic Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03453021	E1
149	NCT03476109	Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03476109	E1
150	NCT03494881	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03494881	E1
151	NTR6354	What is the effect of an antibody directed against IL-5 (Mepolizumab) in the inflammatory reaction in asthmatic patients	http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6354	E1
152	PER-013-14	Study 117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=013-14	E1
153	PER-067-15	201956: A LONG-TERM ACCESS PROGRAMME FOR SUBJECTS WITH SEVERE ASTHMA WHO PARTICIPATED IN A GSK-SPONSORED MEPOLIZUMAB CLINICAL STUDY	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=067-15	A1
154	PER-080-14	A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTRE	http://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=080-14	E4

Nr.	Register ID (WHO ICTRP)	Titel	URL	Ausschlussgrund
		24-WEEK STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF MEPOLIZUMAB ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA ON MARKERS OF ASTHMA CONTROL		

Tabelle 4-187: Liste der im Studienregister PharmNet.Bund identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Nr.	Register ID (PharmNet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
Suchstrategie 1			
155	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
156	2007-000838-39	Expanded access program for mepolizumab in subjects with HES	E1
157	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
158	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	E1
159	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	E4
160	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	E2
161	2012-001643-51	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	E1
162	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
163	2013-004297-98	Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level	E1
164	2014-001232-11	Study 200622: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome	E1
165	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	E4
166	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 Subjects Receiving Standard-of-care Therapy)	E1

Nr.	Register ID (PharmNet.Bund)	Titel	Ausschlussgrund
167	2015-001152-29	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	A1
168	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.Eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte monozentrische Studie zur Bewertung der Effekte von Mepolizumab auf die Atemwegsphysiologie bei Patienten mit eosinophilem Asthma: die MEMORY-Studie	E1
169	2015-002361-32	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)	E4
170	2016-001832-36	An open-label, single arm, repeat dose, multi-centre study to evaluate the use of an autoinjector for the subcutaneous administration of mepolizumab in subjects with severe eosinophilic asthma (Study 204959)	E5
171	2016-002405-19	An open label, randomised, three arm, single dose, multicentre, parallel group study in healthy subjects to compare the pharmacokinetics of subcutaneous mepolizumab when delivered as a liquid drug product in a safety syringe or an auto injector with a reconstituted lyophilised drug product from a vial	E1
172	2016-004255-70	A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasal polyps	E1
173	2017-000184-32	A multi-centre, open-label extension, safety study to describe the longtermclinical experience of mepolizumab in participants with hypereosinophilic syndrome (HES) from Study 200622	E1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-188 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 4-188 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Anhang 4-E1: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-188 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115575 (SIRIUS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 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	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115575 (SIRIUS)
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 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 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: o Mepolizumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen o 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115575 (SIRIUS)
		Open-Label Extension Studie MEA115661 (COSMOS) aufgenommen. Für Patienten die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 (COSMOS) 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 Endpunkt (FEV_1 Post-Bronchodilatator) • Zusätzliche Aufnahme der Bedingung der Asthmakontrolle für den primären Endpunkt und einen sekundären Endpunkt (prozentuale OCS-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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115575 (SIRIUS)
		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. o Regelmäßige Behandlung (gut dokumentiert) mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 o 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. o Alter ≥12 bsi <18 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. o Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation für mindestens 3 Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation innerhalb von 3 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115575 (SIRIUS)
		○ 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 ○ EKG-Auswertung: QTc(F) ≥450 ms oder QTc(F) ≥480 ms mit Schenkelblock ○ Immunschwäche ○ Behandlung mit Omalizumab (Xolair) innerhalb der letzten 130 Tage vor Visite 1 ○ Behandlung von Entzündungserkrankung mit monoklonalen Antikörpern (andere als Xolair) innerhalb 5 Halbwertszeiten vor 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 ○ Allergie/Intoleranz gegenüber einem monoklonalen Antikörpern oder biologischen Wirkstoffen ○ Schwangerschaft/Stillen ○ Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahre vor Visite 1 ○ Bekannte Hinweise auf mangelnde Adhärenz bezüglich Kontrollmedikation und / oder mangelnde Fähigkeit, 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 Studienteilnehmern 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 bis <18 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115575 (SIRIUS)
		○ 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 Anomalien bei der hämatologischen, biochemischen oder Urinuntersuchung ○ Keine Diagnose von Hepatitis B ○ 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 ○ 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, Director Clinical Development, Respiratory Therapy Area Unit GlaxoSmithKline **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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115575 (SIRIUS)
		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), 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. Die 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	**Primärer Endpunkt:** 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. **Sekundäre Endpunkte:** o Anteil der Patienten mit einer prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis von mindestens 50%

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115575 (SIRIUS)
		zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle. ○ Anteil der Patienten mit einer Reduktion der täglichen OCS-Dosis auf höchstens 5 mg zwischen Woche 20 und 24 unter Erhalt der Asthmakontrolle. ○ Anteil der Patienten mit vollständiger Reduktion der täglichen OCS-Dosis (komplettes Absetzen von OCS) zwischen Woche 20 und 24 unter Erhalt der Asthmakontrolle. ○ Mediane prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle. <u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</u> ○ Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen ○ Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die Hospitalisierung erfordern ○ Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern ○ Durchschnittliche Veränderung des SGRQs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline ○ Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen ○ Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115575 (SIRIUS)
		○ 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 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 zu 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 Placebo-Arm 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 Placebo-Arm 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 zu 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 MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) 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 doppelblinde 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 zu 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, doppelblinde, placebokontrollierte 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, logistisches, generalisiertes, lineares Modell 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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115575 (SIRIUS)
		zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle werden mittels einer logistischen Regression ausgewertet. Es werden die gleichen 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 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);
		  o Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening (Ja; Nein)
		  o Zeitraum des bisherigen OCS-Gebrauchs (<5 Jahre; ≥5 Jahre)
		• Nicht a priori geplante Subgruppenanalysen mit den Subgruppen:
		  o Geschlecht (Männlich; Weiblich)
		  o Gewicht (≤75 kg; >75 kg)
		  o Baseline OCS-Dosis (5 mg-<10 mg; 10 mg-<15°mg; ≥15 mg)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115575 (SIRIUS)
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=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: o Unerwünschte Ereignisse: n=3 o 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: o 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

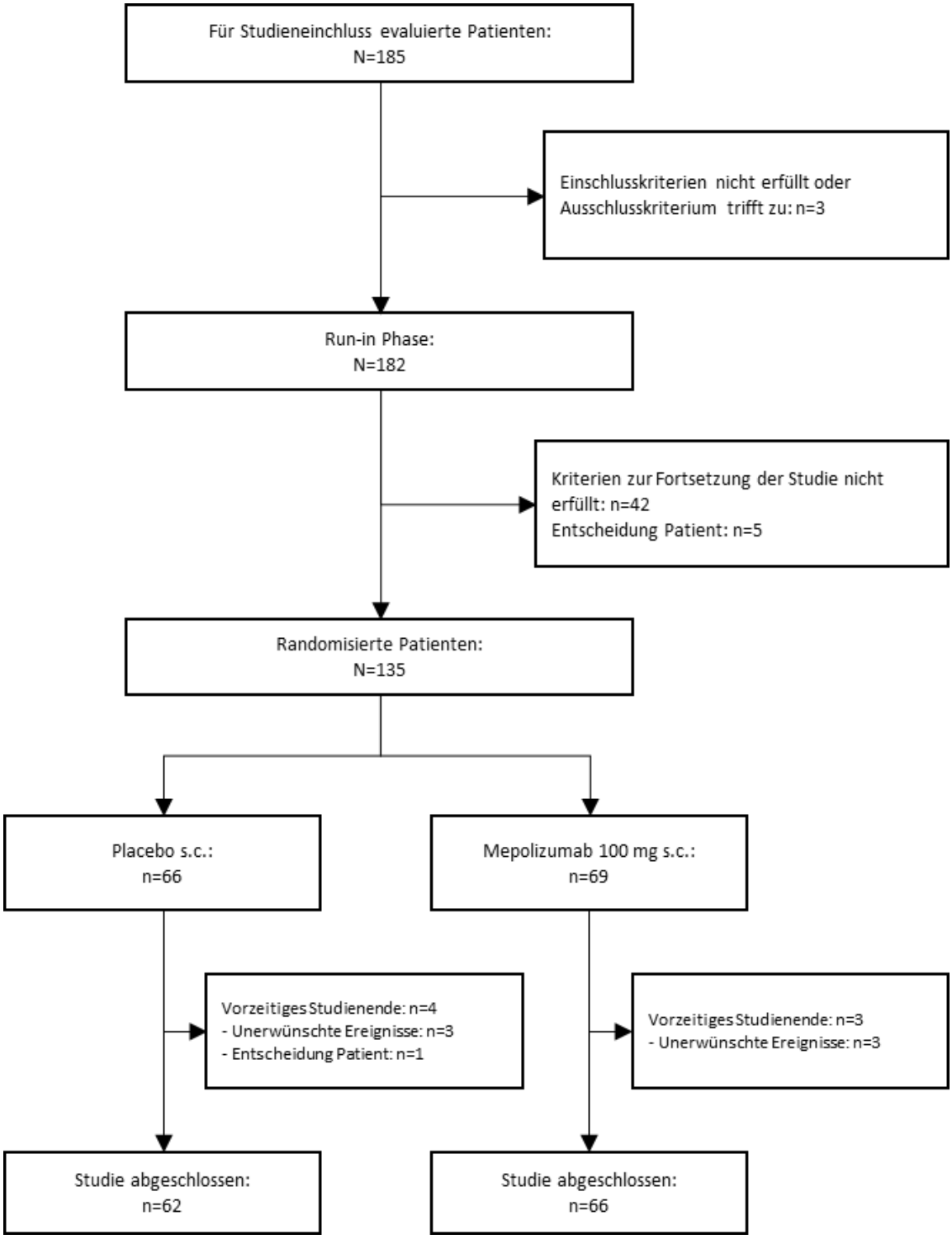


Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115588 (MENSA)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 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, doppelblinde, 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 einen der drei Behandlungsarme randomisiert. Randomisierte Studienmedikation wurde in 8 Dosen alle 4 Wochen über einen Behandlungszeitraum von 32 Wochen verabreicht. Für Patienten die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 (COSMOS) 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: • 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115588 (MENSA)
		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:**
		• Schriftliche Einwilligungserklärung
		• 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)
		• Alter ≥12 Jahre zur Visite V1 und ≥45 kg
		• 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 bis <18 Jahren: ICS Dosis ≥440 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares) - mit oder ohne Fortführen der OCS-Behandlung; ICS/LABA=mittlere zugelassene Erhaltungsdosis im jeweiligen Land
		• 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
		• Diagnose von eosinophilem Asthma oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von eosinophilem Asthma
		• FEV_1
		  o Alter ≥18 Jahren: <80% des Sollwerts (Pre-Bronchodilatator) zu Visite V1
		  o Alter ≥12 bis <18 Jahren: <90% des Sollwerts (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV_1: FVC Ratio <0,8 zu Visite V1
		• 2 oder mehr Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite V1, die trotz hoch dosierten ICS mit systemischen Kortikosteroide behandelt werden mussten. Bei Patienten die dauerhaft mit systemischen Kortikosteroide behandelt werden, sollte die Dosis um mindestens das doppelte erhöht worden sein.
		
		Wesentliche Ausschlusskriterien:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115588 (MENSA)
		• 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 **Randomisierungskriterien:** Am Ende der Run-in Phase mussten folgende Kriterien von den Studienteilnehmern erfüllt sein, um randomisiert zu werden: • 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115588 (MENSA)
		letzten 12 Monaten vor Visite V1 (Screening), der in Zusammenhang mit Asthma steht • 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 • eDiary Compliance • Keine Anhaltspunkte für klinisch signifikante Abnormalität bei der hämatologischen, biochemischen oder Urinuntersuchung • Keine Diagnose von Hepatitis B • 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 • Keine Anhaltspunkte für eine klinisch signifikante Abnormalität beim 12-Kanal-EKG an Visite V1 • 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. • Keine Änderungen bei der bestehenden Asthmatherapie oder zusätzlichen Kontrollmedikation während der Run-in Phase
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Sponsor der Studie** GlaxoSmithKline **Unterzeichner des Sponsors** Hector Ortega, MD, ScD, Director, Medicine Development Centre, Respiratory Therapy Area Unit GlaxoSmithKline **Leitender Prüfarzt** Für Deutschland: Dr. Oliver Kornmann (Frankfurt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115588 (MENSA)
		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. Die Studienmedikation wurde in 8 Dosen alle 4 Wochen über einen Behandlungszeitraum von 32 Wochen verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	**Primärer Endpunkt:** • Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115588 (MENSA)
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**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 zu 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 Signifikanzniveau 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 Ereignis in der MEA115575 (SIRIUS) als auch in der MEA115588 (MENSA) ≥8 war. Da bei weniger als 8 Patienten ein bestätigtes Ereignis beobachtet wurde, wurde keine Interimanalyse durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115588 (MENSA)
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)	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 doppelblinde 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“ an einen nicht verblindeten, qualifizierten Empfänger an jeden Studienzentrum 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, doppelblinde, double-dummy, placebokontrollierte 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115588 (MENSA)
		Bezüglich möglicher Unterschiede zwischen den Interventionen siehe Paragraph 5 und 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt:** • Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. **Sekundärer Endpunkte:** • Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern • Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung erfordern Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. • 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. • 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. <u>Multiples Testen</u> 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115588 (MENSA)
		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 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)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115588 (MENSA)
		• 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) - 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,	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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115588 (MENSA)
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) n=191 c) n=19 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
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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu MEA115588 (MENSA)
		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)

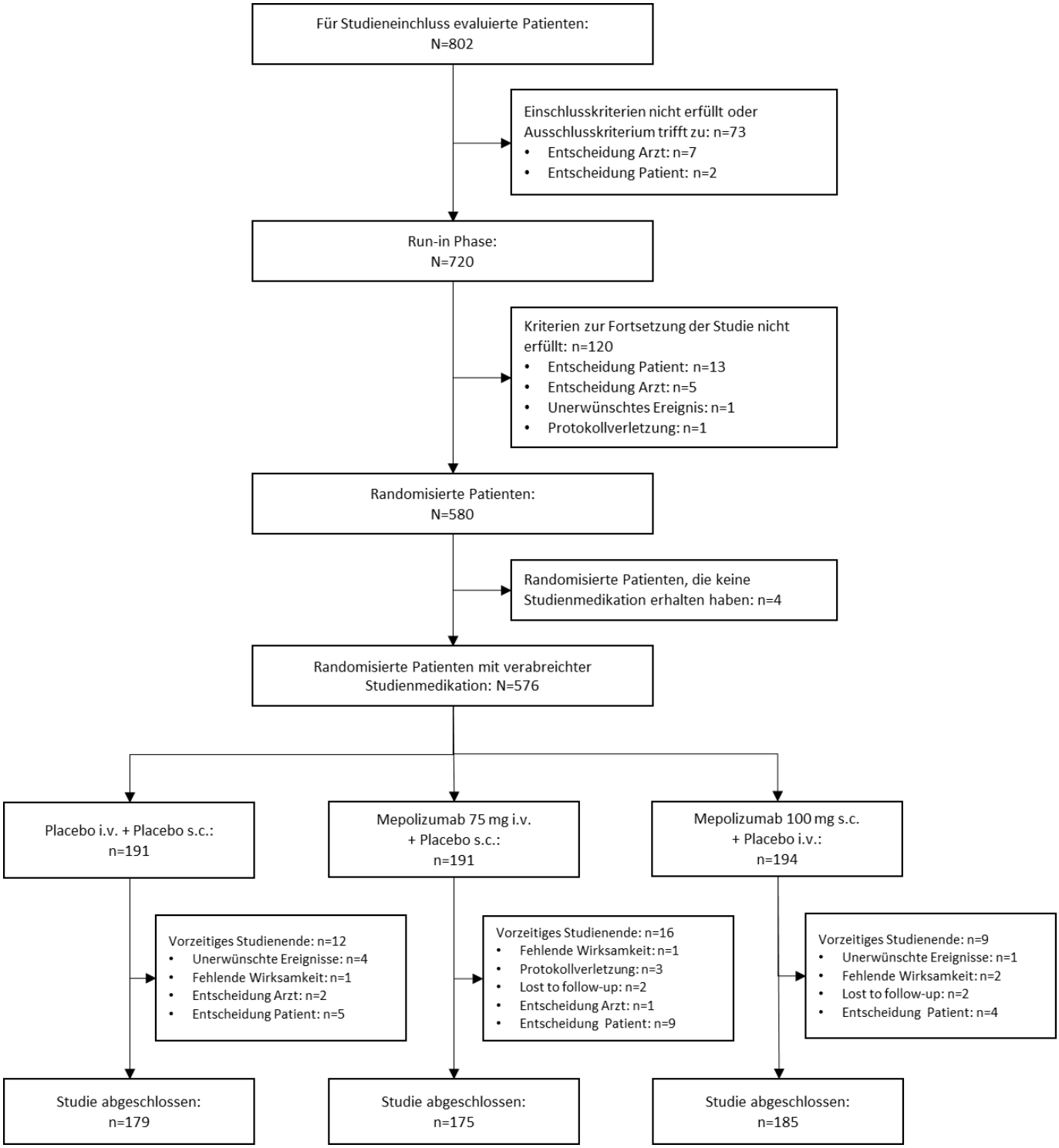


Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 200862 (MUSCA)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Fragestellung:** Vergleich der Wirksamkeit von Mepolizumab 100 mg subkutan (s.c.) alle vier Wochen versus Placebo in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) Gesamtpunktzahl) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit schwerem, eosinophilem Asthma. **Sekundäre Fragestellung:** Beurteilung des Effektes von Mepolizumab auf die Lungenfunktion (Pre-Bronchodilatator FEV_1) im Vergleich zu Placebo. Beurteilung des Effektes von Mepolizumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ Responderanalyse) im Vergleich zu Placebo. Beurteilung des Effektes von Mepolizumab auf den Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) im Vergleich zu Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, parallele Phase III Studie In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma. 1:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme: • Mepolizumab 100 mg s.c. • Placebo s.c. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in einen der zwei Behandlungsarme randomisiert. Die Studienmedikation wurde alle 4 Wochen über einen Zeitraum von 24 Wochen verabreicht (insgesamt 6 Dosen).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 01:** Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn **Amendment 02:** Folgende relevante Änderung der Methodik wurde nach Studienbeginn durchgeführt: • Die Anforderung, dass klinisch signifikante Asthma Exazerbation mittels eDiary Daten zu überprüfen sind, wurde entfernt • Der Endpunkt „Durchschnittliche Veränderung des SNOT-22 Score an Woche 24 im Vergleich zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)
		Baseline“ wurde unter „Weitere Wirksamkeitsendpunkte“ ergänzt • Die Follow-up Studienphase wurde von 12 auf 4 Wochen verkürzt und Visite 9 vom Studiendesign entfernt (Grund: die Immunogenität lässt sich 4 Wochen nach der letzten Dosis messen)
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Wesentliche Einschlusskriterien:**
		• Schriftliche Einwilligungserklärung
		• 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)
		• Alter ≥12 Jahre (≥18 Jahre für Bulgarien, Deutschland, Estland, die Niederlande, Tschechien) bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung
		• Regelmäßige Behandlung mit hochdosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 (mit oder ohne OCS):
		  o Alter ≥18 Jahren: ICS Dosis ≥880 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares; ICS/LABA=höchste zugelassene Erhaltungsdosis im jeweiligen Land
		  o Alter ≥12 bis <18 Jahren: ICS Dosis ≥440 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares) - mit oder ohne Fortführen der OCS-Behandlung; ICS/LABA=mittlere zugelassene Erhaltungsdosis im jeweiligen Land
		• Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation, neben ICS, für mindestens 3 Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen einer zusätzlichen Kontrollmedikation von mindestens 3 aufeinanderfolgenden Monaten in den letzten 12 Monaten vor Visite 1
		• Diagnose von eosinophilem Asthma oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von eosinophilem Asthma
		• FEV_1
		  o Alter ≥18 Jahren: <80% des Sollwerts (Pre-Bronchodilatator) zu Visite 1
		  o Alter ≥12 bis <18 Jahren: <90% des Sollwerts (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV_1: FVC Ratio <0,8 zu Visite 1
		• 2 oder mehr Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite 1, die trotz hochdosierten ICS mit systemischen Kortikosteroide behandelt werden mussten. Bei Patienten die dauerhaft mit Kortikosteroide behandelt werden, sollte die Dosis um mindestens das doppelte erhöht worden sein.
		Wesentliche Ausschlusskriterien:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)
		• Raucher und ehemalige Raucher mit ≥10 Packungsjahren • Sonstige klinisch relevante Erkrankungen der Atemwege neben Asthma • Derzeitige Erkrankungen wie Malignität, instabile Lebererkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, endokrine, autoimmunologische, metabolische, neurologische, renale, gastrointestinale, 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 1 • EKG-Auswertung: QTc(F) ≥450 ms or QTc(F) ≥480 ms mit Schenkelblock • Immunschwäche (außer als durch den Gebrauch von Kortikosteroide zur Behandlung von Asthma begründet) • Behandlung mit Omalizumab (Xolair) innerhalb der letzten 130 Tage vor Visite 1 oder anderen monoklonalen Antikörper innerhalb von 5 terminalen Halbwertszeiten des Wirkstoffes vor Visite 1 • Allergie/Intoleranz gegenüber einem monoklonalen Antikörpern oder biologischen Wirkstoffen • Behandlung mit einer anderen Studienmedikation 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 • Schwangerschaft/Stillen • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 2 Jahre vor Visite 1 • Bekannte Hinweise auf mangelnde Adhärenz bezüglich Kontrollmedikation und / oder mangelnde Fähigkeit, ärztlichen Anweisungen zu folgen **Randomisierungskriterien** Am Ende der Run-in Phase mussten folgende Kriterien von den Studienteilnehmern erfüllt sein, um randomisiert zu werden: • Eosinophilen Phänotyp: - (Eosinophilenspiegel im Blut von ≥150/mcl an Visite 1, der in Zusammenhang mit Asthma steht ODER - Eosinophilenspiegel im Blut von ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Visite 1, der in Zusammenhang mit Asthma steht • Asthma: - Reversibilität der Atemwege (FEV_1 ≥12% und 200 ml) an Visite 1, Visite 2 oder 12 Monate vor Visite 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)
		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 2 ODER - Schwankungen des FEV_1 um ≥20% zwischen zwei Krankenhausbesuche in den letzten 12 Monate vor Visite 2 ODER - Schwankungen des tägliche gemessenen Peak Flow um >20% an mindestens 3 Tagen während der Run-in Phase • eDiary Compliance • Keine Anhaltspunkte für klinisch signifikante Abnormalität bei der hämatologischen, biochemischen oder Urinuntersuchung an Visite 1 • Keine Diagnose von Hepatitis B • Leberfunktionstest an Visite 1 -Alanin-Aminotransferase (ALT) <2x ULN (Obere Grenze des Normalbereichs) - Aspartat-Aminotransferase (AST) <2x ULN - Alkaline Phosphatase ≤2,0x ULN - Bilirubin ≤1,5x ULN (isoliertes Bilirubin >1,5x ULN war akzeptabel, wenn das Bilirubin fraktioniert war und das direkte Bilirubin <35%) • Keine Anhaltspunkte für eine klinisch signifikante Abnormalität beim 12-Kanal-EKG an Visite 1 • Asthma Exazerbationen: Bei Patienten mit einer andauernden Exazerbation wurde Visite 2 (Baseline) verschoben bis der Patienten seinen Ausgangsstatus wieder erreicht hat. Falls die 4 Wochen Run-in Phase überschritten wurde, wurde der Patient als Run-in Failure bezeichnet. • Keine Änderungen bei der bestehenden Asthmatherapie oder zusätzlichen Kontrollmedikation während der Run-in Phase
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Sponsor der Studie** GlaxoSmithKline **Unterzeichner des Sponsors** Eric Bradford, Physician, Respiratory Therapy Area Unit, GlaxoSmithKline **Leitender Prüfarzt** Für Deutschland: Dr. Andreas Deimling (Schleswig) **Statistischer Analyseplan** Daniel Bratton, Principal Statistician (Clinical Statistics) **Studienmanagement und Monitoring**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)
		GlaxoSmithKline **Zentrale Auswertung der Laboruntersuchungen** Quest Diagnostics Clinical Trials (Heston, Middlesex, UK and Valencia, California, US) **Spirometrie-Service, eDiaries und Peak-Flow-Meter** eResearchTechnology (ERT) GmbH (Estenfeld, Germany) **Messung der Immunogenität** Alliance Pharma (Malvern, PA, USA) **Interpretation des EKGs** ERT GmbH (Estenfeld, Germany) **Studienzentren** 125 Zentren in 19 Ländern (Argentinien, Belgien, Bulgarien, Canada, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Italien, die Niederlande, Norwegen, Peru, Russland, Slowakei, Spanien, Tschechien, Ukraine, USA, und Vereinigtes Königreich)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation ist: • Mepolizumab 100 mg s.c. • Placebo s.c. Die Studienmedikation wurde täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen (mit einer Verlängerung bis 24 Wochen für eine Subpopulation der Patienten) 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** • Veränderung des SGRQs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline **Sekundäre Endpunkte** • Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Total Score von 4 Einheiten oder mehr im Vergleich zu Baseline an Woche 24 • Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 24 im Vergleich zu Baseline **Weitere Wirksamkeitsendpunkte** • Durchschnittliche Veränderung des SGRQs an Woche 12 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Total Score von mindestens 4 Einheiten im Vergleich zu Baseline an Woche 12 • Durchschnittliche Veränderung des ASUIs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)
		• Durchschnittliche Veränderung des SNOT-22 an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Vom Patienten positiv bewerteten Behandlungseffekt an Woche 24 • Vom Klinikarzt positiv bewerteten Behandlungseffekt an Woche 24 • Anteil der Patienten mit einem ACQ-5 Score von ≤0,75 an Woche 24 • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ACQ-5 Total Score von mindestens 0,5 Punkten im Vergleich zu Baseline an Woche 24 • Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Post-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Durchschnittliche Veränderung des FEF (Pre-Bronchodilatator) von 25-75% der FVC (FEF_{25-75}) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Durchschnittliche Veränderung der FVC (Pre-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Durchschnittliche Veränderung der FVC (Post-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Durchschnittliche Veränderung des FEV_1/FVC ratio (Pre-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Durchschnittliche Veränderung des FEV_1/FVC ratio (Post-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Häufigkeit von klinisch signifikanten Exazerbationen während der 24-wöchigen Behandlungszeitraum • Häufigkeit von Exazerbationen während der 24-wöchigen Behandlungszeitraum, die eine Hospitalisierung oder stationäre Notfallbehandlung notwendig machten • Häufigkeit von Exazerbationen während der 24-wöchigen Behandlungszeitraum, die eine Hospitalisierung machten • Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Exazerbation • Veränderung der Aktivitätseinschränkung (Global Rating of Activity Limitation) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Aktivitätseinschränkung (Global Impression of Change in Activity Limitation) an Woche 24 • EuroQol Questionnaire-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) Scores: Utility Score und visuelle Analogskala (VAS) Score • Relative Veränderung des Eosinophilenspiegels im Blut an Woche 24 im Vergleich zu Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)

		• Durchschnittliche Veränderung der morgendlichen PEF-Werte im Vergleich zu Baseline
		• Durchschnittliche Veränderung der täglichen Asthma Symptom Score an Woche 24 im Vergleich zu Baseline
		
		<u>Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit</u>
		• Auftreten und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UEs und SUEs)
		• Klinisch relevante Veränderung hämatologischer und laborchemischer Parameter
		• 12-Kanal EKG um folgende Endpunkte abzuleiten:
		  o Durchschnittliche Veränderungen von QTc(F) und QTc(B) im Vergleich zu Baseline
		  o Maximale Veränderungen von QTc(F) und QTc(B) im Vergleich zu Baseline
		• Auftreten von Immunogenität

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die durchschnittliche Veränderung des SNOT-22 an Woche 24 im Vergleich zu Baseline wurde den „Weiteren Endpunkten“ hinzugefügt. Folgende Änderungen der geplanten Analysen wurden während dem Erstellen des RAP vorgenommen, also vor der Entblindung: Für die Wirksamkeitsanalysen (außer Spirometrie Ergebnisse) wurde der Anteil des erwartete FEV_1 zu Baseline der Liste der Kovariablen addiert, damit diese konsistent mit früheren Mepolizumab Studien ist. Um die Power zu erhöhen wurden die Subject Rated Response to Therapy und die Clinician Rated Response to Therapy an Woche 24 als ordinale Endpunkte anstatt mittels dem Anteil Patienten mit positiven Behandlungseffekt analysiert. Für die Wirksamkeitsanalysen wurde die mITT-Population (geplante Behandlung) und die Safety Population für die Sicherheitsanalysen (tatsächliche Behandlung) verwendet (anstatt der ITT-Population für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte). Es wurden die folgenden „weitere“ Endpunkte hinzugefügt: • Anteil Patienten mit einer Reduktion des ACQ-5 ≥0,5 Punkte an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Durchschnittliche Veränderung des klinischen FEV_1/FVC Ratio (Pre-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Durchschnittliche Veränderung des morgendlichen PEF im Vergleich zu Baseline • Durchschnittliche Veränderung des täglichen Asthma Symptom Score • Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Exazerbation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)
		• Relative Veränderung des Eosinophilenspiegels in Blut an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Die folgende Änderung in der geplanten Analyse erfolgte nach Erhalt der Daten aber vor der Entblindung: In der PA Substudie war vorgesehen, dass die Patienten 7 Tage vor der Beurteilungsvisite einen Aktivitätsmonitor für mind. 23 Std. pro Tag tragen, da jedoch nur wenige Patienten compliant waren, wurde dieser Endpunkt mit den Daten der Patienten ausgewertet, die den Monitor für mind. 22 Std. pro Tag für die Dauer von 3 Tagen vor der Beurteilungsvisite trugen. Die folgende post-hoc Analysen und Listings wurden erstellt: • Analyse der Veränderung des SNOT-22 Score (durch die Anwesenheit von Nasenpolypen zu Screening) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Analyse der Veränderung des ACQ-5 Score (durch vorherige Anwendung von Xolair) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Analyse der Veränderung des SGRQ Gesamtscore (durch vorherige Anwendung von Xolair) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Listing der laborchemischen Daten von Patient 770
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl erfolgte für den primären Endpunkt SGRQ und den sekundären Endpunkt FEV_1, beide in Woche 24 gemessen. Es wurde geschätzt, dass wenn der tatsächliche Unterschied des SGRQ Gesamtscores 6 Punkte betrug, die Studie mit einer Fallzahl von 544 randomisierten Patienten (272 pro Arm) eine statistische Signifikanz mit einer Power von 98% erzielen könnte, bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%. Des Weiteren wurde geschätzt, dass basierend auf diesen Unterschied, die Studie eine Wahrscheinlichkeit von 92% haben würde, bei dem SGRQ einen Unterschied von >4 Punkte zwischen den Behandlungsarme zu beobachten. Für FEV_1 wurde geschätzt, dass wenn der tatsächliche Unterschied 100 ml betrug, die Studie bei diesem Endpunkt eine Signifikanz mit einer Power von 73% erzielen könnte. Die Schätzungen der Fallzahl basierte auf einer Reststandardabweichung (SD) von 15,3 Punkten für SGRQ und 415 ml für FEV_1. Die Schätzung des SGRQ basierte auf Studie MEA115588 (MENSA), die Schätzung der FEV_1 SD basierte auf früheren GSK Studien, bei denen zentralisierte Spirometrie verwendet wurde. Bei diesen Schätzungen wurde von fehlenden Daten für den Endpunkt bei 15% der Patienten ausgegangen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse der Daten geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde zentral mit der validierten Randomisierungssoftware RandAll NG durch GSK generiert
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme erfolgte stratifiziert nach jedem teilnehmenden Land.
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	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.
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, doppelblinde, placebokontrollierte 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	Mepolizumab und Placebo wurden in derselben Frequenz subkutan in den Oberarm oder Oberschenkel der Patienten appliziert.

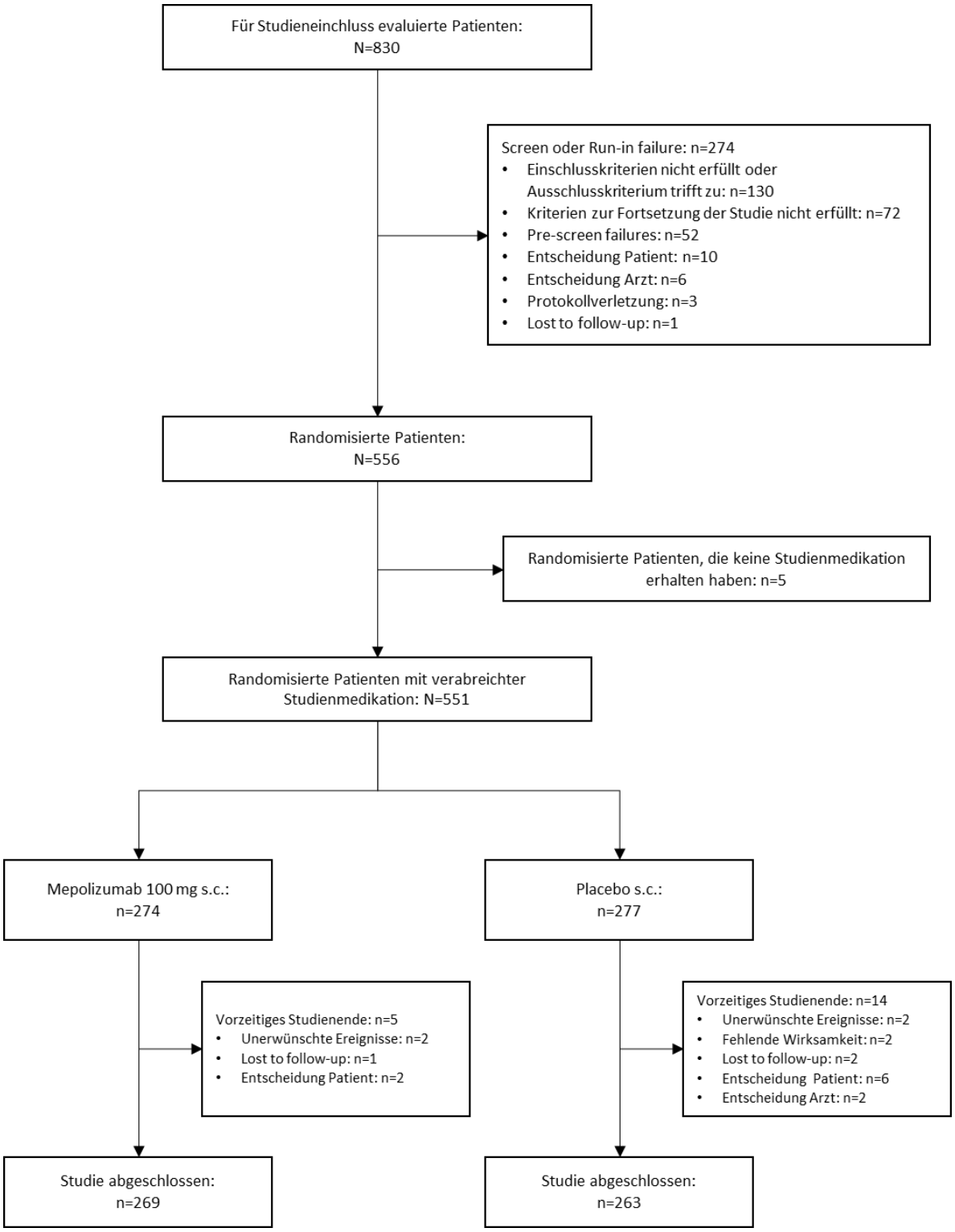
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt** • Veränderung des SGRQs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die mITT-Population mittels eines MMRM **Sekundäre Endpunkte** • Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die mITT-Population mittels eines MMRM • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SGRQ Total Score von 4 Einheiten oder mehr im Vergleich zu Baseline an Woche 24 Die vergleichende Auswertung erfolgt für die mITT-Population mittels eines GLMs • Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 24 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für die mITT-Population mittels eines MMRM
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um den Einfluss von Baseline Variablen auf den Effekt der Studienmedikation zu untersuchen. Folgende Subgruppenanalysen wurden geplant: • Alter (12-17, 18-29, 30-49, 50-64, ≥65 Jahre) • Geschlecht (Männlich; Weiblich) • Prozentual vorhergesagter FEV_1 (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60%; >60-80%; >80%) • Anzahl Exazerbationen im Jahr vor der Studie (2; 3; 4+) • Orale Kortikosteroiddauertherapie bei Randomisierung (Ja; Nein) • Region (Europa, USA, Südamerika, Rest der Welt) • Baseline SGRQ (in Quartilen der Baseline SGRQ in der mITT-Population) • Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (≤0,15GI/l; >0,15 - ≤0,30GI/l; >0,30 - ≤0,50GI/l; >0,50GI/l) • Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening (≤0,15GI/l; >0,15 - ≤0,30GI/l; >0,30 - ≤0,50GI/l; >0,50GI/l) • Eosinophilenspiegel im ≥0,30GI/l in den letzten 12 Monaten vor Screening (Ja; Nein) • Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening und Eosinophilenspiegel im ≥0,30GI/l in den letzten 12 Monaten vor Screening: ○ ≥0,15 GI/L bei Screening und ≥0,3 GI/L in den 12 Monaten vor Screening;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)
		○ ≥0,15 GI/L bei Screening und nicht ≥0,3 GI/L in den 12 Monaten vor Screening; ○ <0,15 GI/L bei Screening und ≥0,3 GI/L in den 12 Monaten vor Screening; Falls eine Subgruppe eine ungenügende Anzahl an Patienten enthielt, um daraus eine aussagekräftige Schlussfolgerung zu ziehen, wurden Kategorien kombiniert.
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=556 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=551 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N=551 Placebo s.c. a) n=280 b) n=277 c) n=277 Mepolizumab 100 mg s.c. a) n=276 b) n=274 c) n=274
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Mepolizumab 100 mg s.c.** Randomisierte Patienten (mITT-Population): n=274 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=5 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: • Unerwünschte Ereignisse: n=2 • Lost to follow-up: n=1 • Entscheidung Patient: n=2 **Placebo s.c.** Randomisierte Patienten (mITT-Population): n=277 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=14 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: • Fehlende Wirksamkeit: n=2 • Unerwünschte Ereignisse: n=2 • Lost to follow-up: n=2 • Entscheidung Arzt: n=2 • Entscheidung Patient: n=6

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu 200862 (MUSCA)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 11.12.2014 Abschluss der Studie: 10.06.2016
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 200862 (MUSCA)



Anhang 4-E2: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-E3: Methodik der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E4: Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 200363

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**<u>Part A</u>** **Primäre Fragestellung:** Beschreibung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Mepolizumab nach subkutaner Verabreichung bei Kindern von 6-11 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma. **Sekundäre Fragestellung:** Vergleich der Clearance (entsprechend dem Körpergewicht) bei Erwachsenen und Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma nach subkutaner Verabreichung von Mepolizumab. Beschreibung der Asthmakontrolle nach subkutaner Verabreichung von Mepolizumab bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Mepolizumab nach subkutaner Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. **Explorative Fragestellung:** Anzahl der Asthma Exazerbation während der Behandlung mit Mepolizumab **<u>Part B</u>** **Primäre Fragestellung:** Beurteilung der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit (52 Wochen) von Mepolizumab nach subkutaner Verabreichung bei Kindern von 6-11 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma. **Sekundäre Fragestellung:** Beschreibung der Langzeitbeständigkeit der Pharmakodynamik (52 Wochen) von Mepolizumab nach subkutaner Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. **Explorative Fragestellung:** Anzahl der Asthma Exazerbation während der 52-wöchigen Behandlung nach subkutaner Verabreichung von Mepolizumab bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Charakterisierung der langzeit Asthmakontrolle nach subkutaner Verabreichung von Mepolizumab bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma.
Methoden		
3	Studiendesign	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Part A (pharmakokinetische/pharmakodynamische Phase): Pre-Screening/Screening/ Run-in: bis zu 2 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbeobachtung: 8 Wochen Part B (Langzeit-Sicherheits-/pharmakodynamische Phase): Behandlungsphase: 52 Wochen Nachbeobachtung: 8 Wochen Nach Abschluss von Part B wurde Patienten bis zur Zulassung von Mepolizumab für diese Altersgruppe die Aufnahme in das Langzeit-Programm angeboten. Für diese Patienten war die Nachbeobachtung von Part B nicht erforderlich.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Part A** **Amendment 1 vom 10. Juni 2015:** • Aufnahme des C-ACT Fragebogens für die Beurteilung der Asthmakontrolle • Verwendung der Global Lung Function Initiative 2012 Gleichungen anstatt des National Health und Nutrition Examination Survey III für die Schätzung des FEV_1 Prognosewertes **Amendment 2 vom 30. September 2015:** • Genehmigung einer verlängerten Mepolizumab-Therapie von ≥52 Wochen nach Beendigung von Part A • Aufnahme der Langzeitsicherheit als primärer Endpunkt für die verlängerte Behandlungsphase (Part B) • Aufnahme der Langzeitpharmakodynamik als sekundärer Endpunkt für Part B • Spezifizierung der vorab geplanten Auswertung für den Ergebnisbericht der initialen PK/PD Phase (Part A) nach Beendigung der kompleten Erhebungen für alle Studienteilnehmer aus Part A **Amendment 3 vom 30. März 2016:** • Präzisierung der Dosierung für Part A, einschließlich Dosisanpassungen bei Überschreitung von 40 kg (nur in Part B) • Klarstellung, dass die Fallzahl für Part B nicht festgelegt wurde sondern dass alle Patienten für Part B geeignet waren, die Part A abgeschossen hatten und die Einschlusskritereien für Part B erfüllten • Änderung von Einschlusskriterium 4 (Part A): Reduktion der erforderlichen ICS-Dosis von ≥400 mcg/Tag auf ≥200 mcg/Tag, da ursprünglich zu hoch

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
		(die Dosis von ≥400 mcg/Tag entsprach dem Einschlusskriterium für Erwachsene in Studie MEA115588 (MENSA) und stimmt nun mit den Empfehlungen der Global Initiative for Asthma (GINA) Therapieleitlinien für die Behandlung von Kindern (Alter 6-11 Jahre) von 2015 überein • Aufnahme des Nachweises von Hepatitis B Oberflächen Antigen oder Hepatitis C Antikörper zu Visite 1 als Ausschlusskriterium • Aufnahme der Abschlussvisite (Part A) zu den Visiten, an denen ein Schwangerschaftstest durchgeführt wurde • Präzisierung der Berechnung des FEV_1 Prognosewert anhand der Quanjer Gleichung 2012 • Klarstellung, dass die Visite bei vorzeitigem Ausscheiden stattfinden musste **Amendment 4 vom 05. Mai 2016:** Keine relevante Änderung der Methodik nach Studienbeginn **<u>Part B</u>** **Amendment 5 vom 18. Januar 2017:** • Klarstellung, dass für Patienten, die nach Abschluss von Part B in das Langzeit-Programm aufgenommen wurden, die Nachbeobachtung nicht erforderlich war • Bestätigung des Zeitpunktes an dem die sekundären und explorativen Endpunkte gemessen werden sollten (zu Visite 2 in Part A anstatt zu Visite 9 in Part B) • Klarstellung, dass die Messung der sekundären und explorativen Endpunkte an Woche 80 nur für Patienten erforderlich war, die nicht in das Langzeit-Programm aufgenommen wurden • Bestätigung, dass nur „Gesamt“ IgE gemessen wurde
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Part A</u>** **Wesentliche Einschlusskriterien:** • Schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern oder Erziehungsberechtigten • Geschlecht: männlich oder weiblich (Frauen in gebärfähigem Alter nur, wenn sie zustimmen, während der Studie und bis 4 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eine akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden). • Alter 6-11 Jahre bei Screening • Seit ≥12 Monate schweres Asthma (Diagnosestellung erfolgte anhand regionaler Asthma-Leitlinien) • Eosinophile Entzündung der Atemwege mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
		○ Erhöhtem Eosinophilenspiegel im Blut von ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Screening, der in Zusammenhang mit Asthma steht ○ Erhöhtem Eosinophilenspiegel im Blut von ≥150/mcl zu Visite 1, der in Zusammenhang mit Asthma steht • Bedarf an regelmäßiger Behandlung (gut dokumentiert) mit ICS (>200 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich), mit oder ohne Erhaltungs-OCS, in den 12 Monaten vor Visite 1. Die ICS Dosis sollte eine mittlere oder hohe Erhaltungsdosis für Kinder (Alter 6-11 Jahren) • Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation für mindestens 3 Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Monaten, während der letzten 12 Monate • FEV_1 an Visite 1 oder Visite 2: ○ <110% des erwarteten Sollwertes (Pre-Bronchodilatator) oder ○ ein FEV_1/FVC Ratio <0,8 • ≥2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite 1, die trotz hoch dosierten ICS mit systemischen Kortikosteroide behandelt werden mussten. Bei Patienten die dauerhaft mit OCS behandelt werden, sollte die Dosis um mindestens das doppelte erhöht worden sein • Keine Veränderung der Baseline ICS und/oder Kontrollmedikation (Dosis oder Regime) während der Run-in Phase **Wesentliche Ausschlusskriterien:** • Lebensbedrohliches Asthma, Einnahme von Immunsuppressiva oder Immunschwäche in der Vorgeschichte • Gesundheitszustand oder Umstände, die den Patienten ungeeignet für die Teilnahme an dieser Studie machte • Signifikante Abnormalität beim 12-Kanal-EKG (Frequenz, Intervall, Leitung oder Rhythmus) an Visite 1, festgestellt durch den Prüfarzt in Verbindung mit Alter und Geschlecht • Alanin-Aminotransferase (ALT) und Bilirubin >2x ULN (die obere Grenze des Normalbereichs) an Visite 1 (isoliertes Bilirubin >1,5x ULN war akzeptabel, wenn das Bilirubin fraktioniert war und das direkte Bilirubin <35%) • Nachweis von Hepatitis B Oberflächen Antigen oder Hepatitis C Antikörper zu Visite 1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
		• Psychische Erkrankung, geistige Beeinträchtigung, Substanzmissbrauch oder andere Umstände in der Vorgeschichte von Eltern/Erziehungsberechtigte, welche die Gültigkeit der Einwilligungserklärung beschränken würden • Unwille oder Unfähigkeit des Patienten oder der Eltern/Erziehungsberechtigten, die im Protokoll definierte Vorgehensweise zu befolgen • Geistige Behinderung oder Entmündigung • Schutzbefohlene von Staat oder Regierung • Unmittelbare Familienangehörige eines beteiligen Prüfarztes, Zweit-Prüfarztes, Studienkoordinator oder Angestellten des Prüfarztes • Behandlung mit Omalizumab (Xolair) innerhalb der letzten 130 Tage vor Visite 1 • Behandlung von Entzündungserkrankung mit biologische Wirkstoffen (Xolair ausgeschlossen) innerhalb 5 Halbwertszeiten von Visite 1 • Allergien / Intoleranz gegenüber den Bestandteilen der Studienmedikation oder Allergie/Intoleranz in der Vorgeschichte, die nach Meinung des Prüfarztes oder Medical Monitors eine Teilnahme nicht zuließen • Allergie/Intoleranz gegenüber einem monoklonalen Antikörpern oder biologischen Wirkstoffen • Behandlung mit einer anderen Studienmedikation innerhalb von höchstens 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten oder doppelte Wirkdauer des Wirkstoffes **Part B** **Eignungskriterien** • Abschluss allerVisiten (einschließlich Visite 8) und Erhalt der 3 Mepolizumab Dosen in Part A • Nutzen-Risiko-Bewertung unterstützt die weitere Teilnahme des Patienten an der Studie mit Mepolizumab • Schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern oder Erziehungsberechtigten und Zustimmung des Patienten, die Teilnahme an der Studie fortzuführen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Sponsor der Studie** GlaxoSmithKline **Unterzeichner des Sponsors** Eric Bradford, MD, Project Physician Lead, Director, Clinical Development Respiratory R&D GlaxoSmithKline **Leitender Prüfarzt** Atul Gupta, MBBS, MD, DNB, MRCPCH, MD (Res) **Statistischer Analyseplan** Robert Price, Statistician, Clinical Statistics, Quantitative Sciences, GSK

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
		Isabelle Pouliquen, Director Clinical Pharmacology Modelling and Simulation (CPMS), GSK **Studienmanagement und Monitoring** GlaxoSmithKline **Zentrale Auswertung der Laboruntersuchungen** Alliance Pharma (Malvern, PA, USA) eResearch Technology (Peterborough, United Kingdom) Focus Diagnostics Incorporated (Cypress, CA, USA) Q Squared Solutions Private Limited (Singapore) Q2 Solutions (Hounslow, United Kingdom) Quest Diagnostics Nichols Institute (Capistrano, CA, USA) Tan Tock Seng Hospital (Singapore) **Studienzentren** 13 Zentren in 5 Ländern: Japan (3), Polen (2), UK (6), USA (2)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war: • Mepolizumab 40 mg s.c. (Körpergewicht <40 kg) • Mepolizumab 100 mg s.c. (Körpergewicht ≥40 kg) Die Studienmedikation wurde alle 4 Wochen über einen Behandlungszeitraum von 12 (Part A) bzw. 52 (Part B) Wochen verabreicht. Daraus ergeben sich 3 (Part A) bzw. 13 (Part B) Dosen. In Part B der Studie wurden Patienten mit einem Gewicht <40 kg an Visite 9 bei jeder der folgenden Visiten gewogen und die Dosis ggf. auf 100 mg erhöht.
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>Part A</u>** **Primäre Endpunkte** • Schätzungen von Clearance, $AUC_{[0\text{-inf}]}$, C_{max} und terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{½}$) von Mepolizumab (abgeleitet von dem PK-Populationsmodell) • Veränderung der absoluten Eosinophilenzahl im Blut an Woche 12 **Sekundäre Endpunkte** • Schätzungen der Clearance (entsprechend dem Körpergewicht), erhalten durch ein PK-Populationsmodell • Veränderung des ACQ-7 an Woche 12 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des ACQ-7 an Woche 4, 8, 16 und 20 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des C-ACT an Woche 12 im Vergleich zu Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
		• Veränderung des C-ACT an Woche 4, 8, 16 und 20 im Vergleich zu Baseline • Auftreten unerwünschter Ereignisse • Auftreten klinisch signifikanter Veränderungen der klinischen Laborparameter • Häufigkeit positiver anti-Mepolizumab bindender Antikörper und neutralisierender Antikörper • Auftreten klinisch signifikanter Veränderungen der Vitalzeichen **Part B** **Primäre Endpunkte** • Auftreten unerwünschter Ereignisse • Häufigkeit positiver anti-Mepolizumab bindender Antikörper und neutralisierender Antikörper • Auftreten klinisch signifikanter Veränderungen der Vitalzeichen • Auftreten klinisch signifikanter Veränderungen der klinischen Laborparameter **Sekundäre Endpunkte** • Verhältnis der absoluten Eosinophilenzahl im Blut an Woche 32, 44, 56, 68, 72 und 80 im Vergleich zu Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Part A** Mit dem Amendment 02 vom 30. September 2015 wurden, nach Studienbeginn am 25. August 2015, folgende Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen: • Aufnahme der Langzeitsicherheit als primärer Endpunkt für die verlängerte Behandlungsphase (Part B) • Aufnahme der Langzeitpharmakodynamik als sekundärer Endpunkt für Part B **Part B** Mit dem Amendment 05 vom 18. Januar 2017 wurden, nach Studienbeginn am 25. August 2015, folgende Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen: • Bestätigung des Zeitpunktes an dem die sekundären und explorativen Endpunkte gemessen werden sollten (zu Visite 2 in Part A anstatt zu Visite 9 in Part B) • Klarstellung, dass die Messung der sekundären und explorativen Endpunkten an Woche 80 nur für Patienten erforderlich war, die nicht in das Langzeit-Programm aufgenommen wurden
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl erfolgte anhand der für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik benötigte Anzahl an Patienten, basierend auf früheren Studien.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
		Anhand einer Studiensimulation der pädiatrischen PK-Population (basierend auf 1000 Studiensimulation nach Scenario) wurde eine Fallzahl von 16-32 Patienten ermittelt, die als ausreichend erachtet wurde, um die Genauigkeit der Expositionsabschätzung unter 20% zu halten. Daraus ergab sich folgendes Szenario: 5 PK Stichproben wurden erhoben und 4 Parameter wurden basierend auf den Werten für Erwachsene aus dem PK-Populationsmodell festgelegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie. Die Patienten wurden somit nicht randomisiert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
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. 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 Medikationsverabreichung erfolgte unverblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da einarmige Studie.
12	Statistische Methoden	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Part A</u>** **Primäre Endpunkte** • Schätzungen von Clearance, $AUC_{[0\text{-}inf]}$, C_{max} und terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{½}$) von Mepolizumab (abgeleitet von dem PK-Populationsmodell) Die Auswertung erfolgte durch eine nicht lineare gemischte Prozedur. Da die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtes Mepolizumab bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren *a priori* nicht bekannt war, wurde im CPSR die apparente Clearance anstatt der Clearance dargestellt. • Veränderung der absoluten Eosinophilenzahl im Blut an Woche 12 **Sekundäre Endpunkte** • Schätzungen der Clearance (entsprechend dem Körpergewicht), erhalten durch die PK-Populationsmethoden Die Auswertung erfolgte durch eine nicht lineare gemischte Prozedur. Da die absolute Bioverfügbarkeit von subkutan verabreichtes Mepolizumab bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren *a priori* nicht bekannt war, wurde im CPSR die apparente Clearance anstatt der Clearance dargestellt. • Veränderung des ACQ-7 an Woche 12 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des ACQ-7 an Woche 4, 8, 16 und 20 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des C-ACT an Woche 12 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des C-ACT an Woche 4, 8, 16 und 20 im Vergleich zu Baseline • Auftreten unerwünschter Ereignisse • Auftreten klinisch signifikanter Veränderungen der klinischen Laborparameter • Häufigkeit positiver anti-Mepolizumab bindender Antikörper und neutralisierender Antikörper • Auftreten klinisch signifikanter Veränderungen der Vitalzeichen Die Auswertung erfolgte für die Safety Population. Unerwünschten Ereignisse wurde nach MedDRA kodiert. **<u>Part B</u>** **Primäre Endpunkte** • Auftreten unerwünschter Ereignisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
		• Häufigkeit positiver anti-Mepolizumab bindender Antikörper und neutralisierender Antikörper • Auftreten klinisch signifikanter Veränderungen der Vitalzeichen • Auftreten klinisch signifikanter Veränderungen der klinischen Laborparameter Die Auswertung erfolgte für die Safety Population. Unerwünschten Ereignisse wurde nach MedDRA kodiert. **Sekundäre Endpunkte** • Verhältnis der absoluten Eosinophilenzahl im Blut an Woche 32, 44, 56, 68, 72 und 80 im Vergleich zu Baseline Die Darstellung erfolgte in deskriptiven Zusammenfassungen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Als Teil der Extrapolationsstrategie zugunsten einer Indikation bei Kindern mit schwerem eosinophilem Asthma wurden explorative Analysen der PK und PK/PD-Population durchgeführt. Weitere explorative Analysen waren • FEV_1 und Veränderung des FEV_1 im Vergleich zu Baseline • Anzahl der Asthma Exazerbationen (On-Treatment [Woche 0-12] und Post-Treatment [Woche 0-20]) • Inerleukin-5 Gesamtserumkonzentration zu Baseline und an Woche 12
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	**<u>Part A</u>** **Mepolizumab 40 mg s.c.** a) nicht zutreffend b) n=26 c) n=26 **Mepolizumab 100 mg s.c.** a) nicht zutreffend b) n=10 c) n=10 **<u>Part B</u>** **Mepolizumab 40 mg s.c.** a) nicht zutreffend b) n=16 c) n=16

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
		Mepolizumab 100 mg s.c. a) nicht zutreffend b) n=10 c) n=10 **Mepolizumab 40/100 mg s.c.**[1] a) nicht zutreffend b) n=4 c) n=4 [1]Bei 4 Patienten erfolgte im Laufe der Studie eine Dosiserhöhung, aufgrund einer Erhöhung des Körpergewichts auf ≥40 kg im Studienverlauf.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Part A** **Mepolizumab 40 mg s.c.** Eingeschlossene Patienten: n=26 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=4 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: • Unerwünschte Ereignisse: n=2 • Entscheidung Patient: n=1 • Entscheidung Arzt: n=1 **Mepolizumab 100 mg s.c.** Eingeschlossene Patienten: n=10 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=0 **Part B** **Mepolizumab 40 mg s.c.** Eingeschlossene Patienten: n=16 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=1 Ursache für die Beendigung der Studie war: • Protokollverletzung: n=1 **Mepolizumab 100 mg s.c.** Eingeschlossene Patienten: n=10 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=0 **Mepolizumab 40/100 mg s.c.**[1] Eingeschlossene Patienten: n=4 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=0 [1]Bei 4 Patienten erfolgte im Laufe der Studie eine Dosiserhöhung, aufgrund einer Erhöhung des Körpergewichts auf ≥40 kg im Studienverlauf.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 200363
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer Initiierung der Studie: 25. August 2015 Abschluss der Studie: Part A: 07. Dezember 2016 Part B: 31. Januar 2018
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 200363

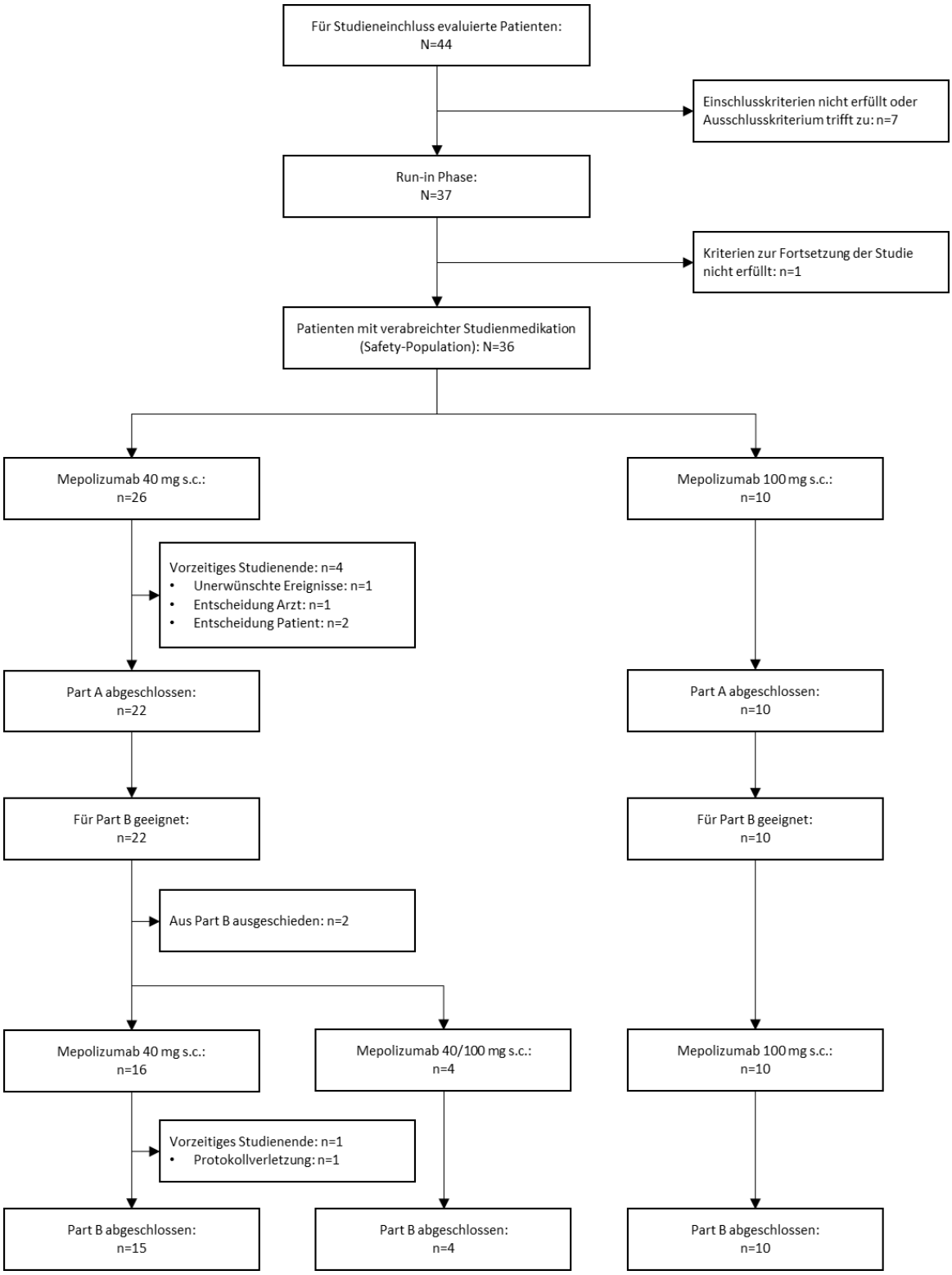


Tabelle 4-192 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115661 (COSMOS)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie MEA115661 (COSMOS)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Fragestellung:** Beschreibung des Sicherheitsprofils von Mepolizumab bei Patienten unter Langzeitbehandlung. **Sekundäre Fragestellung:** 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 MEA115575 (SIRIUS) oder der Studie MEA115588 (MENSA) 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 MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA) 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(COSMOS) 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:** • Schriftliche Einwilligungserklärung • Studienabschluss in MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA) • Behandlung mit einer Kontrollmedikation (d.h. ICS oder eine andere Asthmakontrollmedikation) und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie MEA115661 (COSMOS)
		Fortsetzung der Kontrollmedikation während der Studie. • Geschlecht: männlich oder weiblich (Frauen in 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** • Mit der Studienmedikation in Verbindung stehende Hypersensitivitätsreaktionen während MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA), die zu einem Ausscheiden aus der entsprechenden Studie führten (kein Ausschluss von Patienten, die lokale Reaktionen am Verabreichungsort aufwiesen). • Klinisch signifikante Verschlechterung des Gesundheitszustands während MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA), die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten ungeeignet für die Teilnahme an dieser Langzeitstudie machte. • Bestehende maligne Tumorerkrankung oder während MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA), 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]. • Zurückliegendes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) in MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA), das durch den Prüfarzt als möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend erachtet wurde. • Geplante oder bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit während der Studienlaufzeit. • Klinisch signifikant unnormales EKG zu Baseline oder EKG, das für Patienten mit Schenkelblock (EKG) QTc(F) ≥450 ms oder QTc(F) ≥480 ms anzeigte. • 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**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie MEA115661 (COSMOS)
		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 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 Interimsbericht:** 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. Die 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie MEA115661 (COSMOS)
		• 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 • 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 MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA) 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie MEA115661 (COSMOS)
		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	Studie MEA115661 (COSMOS) ist eine multizentrische, unverblindete einarmige Langzeit-Sicherheitsstudie. Die Patienten wurden somit nicht randomisiert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
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 Teilnahme bereite Studienteilnehmer der doppelblinden Studien MEA115575 (SIRIUS) und MEA115588 (MENSA), die diese Studien abgeschlossen hatten und während dieser Studien mit einer Kontrollmedikation 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 **Sekundäre Endpunkte:** • Anzahl der Abbrüche aufgrund fehlender Wirksamkeit • Anzahl der Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie MEA115661 (COSMOS)
		• 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 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. • Häufigkeit positiver anti-Mepolizumab bindender Antikörper und neutralisierender Antikörper (Deskriptive Darstellung) • 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. • ACQ-5: Absolutwert und Veränderung zu Baseline (Deskriptive Darstellung) • FEV1 (Pre-Bronchodilatator): Absolutwert und Veränderung zu Baseline (Deskriptive Darstellung) Die primäre Auswertung der Endpunkte erfolgte 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 1; Drug Product 2) • Eosinophilenspiegel im Blut (Drug Product 1; Drug Product 2)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie MEA115661 (COSMOS)
		**Während der Studie erfolgte eine schrittweise Umstellung der gelieferten Packungsgröße von Mepolizumab von einer 250 mg-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 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA) verabreichter Medikation (Mepolizumab; Placebo): Für den Endpunkt Eosinophilenspiegel im Blut erfolgte eine deskriptive Darstellung nach in MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA) verabreichter Medikation und Packungsgröße in MEA115661 (COSMOS) 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 Reduktion in der Nutzung oraler Steroide, die in der Studie MEA115575 (SIRIUS) beobachtet wurde. • Dauer der Exazerbationsreduktion, die unter Mepolizumab in der Studie MEA115588 (MENSA) 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 (SIRIUS) und 525 aus MEA115588 (MENSA) c) n=651
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Mepolizumab 100 mg s.c.** Eingeschlossene Patienten: n=651 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=66 Ursachen für die Beendigung der Studie waren:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie MEA115661 (COSMOS)
		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 MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA) (letzte Visite war gleichzeitig die Baseline Visite (Visite 1) von MEA115661 (COSMOS). 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.

Studie MEA115661 (COSMOS)

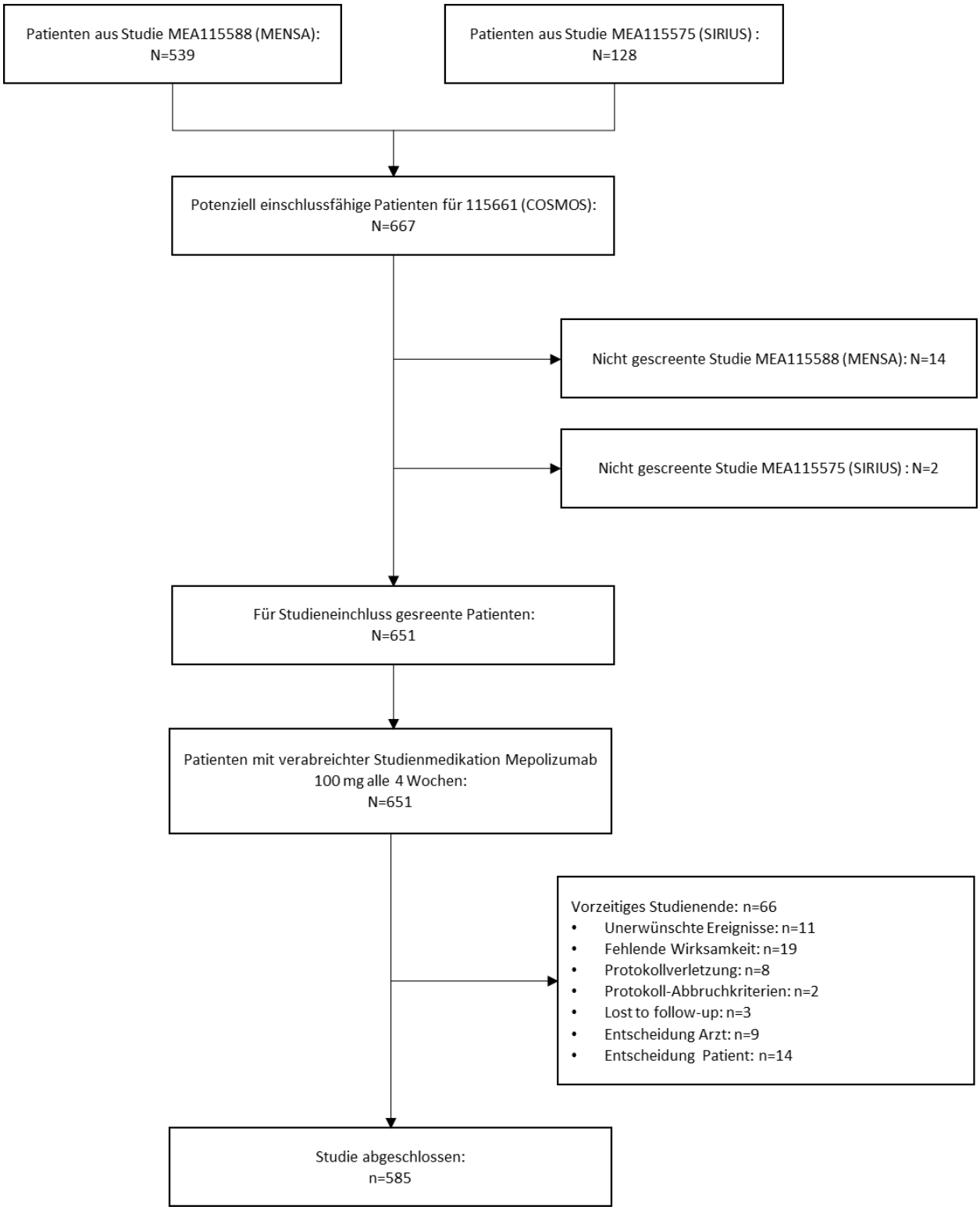


Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 201312

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 201312
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** Mepolizumab-Langzeitbehandlung bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma und einer Verbesserung der Asthmakontrolle unter Mepolizumab in der Vorgeschichte. **Sekundäres Ziel:** Darstellung der klinischen Langzeiterfahrung mit Mepolizumab in einer Gruppe von Patienten, bei denen ein klinisch signifikanter positiver Mepolizumab-Behandlungseffekt beobachtet wurde.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 vom 27. Jun1 2014** • Festlegung, dass Patienten entsprechend Best Practice kontrolliert werden sollten, falls der Zeitraum zwischen Visite 14 der Studie MEA115661 (COSMOS) und Start der Studienmedikation (Studie 201312) 8 Wochen überschritten • Zusätzliche Aufnahme der Definition von schwer beeinträchtigendem Asthma zu Einschlusskriterium 6 • Änderung in Einschlusskriterium7: die Beurteilung des klinisch bewerteten Therapieansprechens wurde ersetzt durch „durch den Prüfarzt bestätigte Verbesserung während der Mepolizumab Behandlung“ • Präzisierung in Ausschlusskriterium 7, dass Patienten mit klinisch signifikantem abnormalem EKG nicht in Studie 201312 aufgenommen werden durften • Wegfall der erforderlichen körperlichen Untersuchung bei Nasenpolypen • Präzisierung der Anforderungen zu Ablauf und Beurteilung der wesentlichen Baseline Beurteilungen, falls der Zeitraum zwischen Abschlussvisite (Visite 14) der Studie MEA115661 (COSMOS) und Start der Studienmedikation (Studie 201312) 8 Wochen überschritten **Amendment 2 vom 14. November 2014** • Zusätzliche Aufnahme/Präzisieren der Einschlusskriterien für Studie 201312 (Erkrankungsschweregrad und Patienten aus der Studie MEA115661 (COSMOS) betreffend) • Zusätzliche Aufnahme/Präzisieren der Patientenhistorie bei Aufnahme aus der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 201312
		MEA115661 (COSMOS) in die Studie 201312. Zahlreiche Präzisierungen zu Protokollzusammenfassung und Studiendesign • Präzisierung der Anforderungen der wesentlichen Baseline Beurteilungen und zum Zeitpunkt des Studieneintritts aus der Studie MEA115661 (COSMOS) in die Studie 201312 **Amendment 3 vom 19. Juni 2015** • Verlängerung der Behandlungsdauer • Wegfall der Follow-Up Visite • Änderung des Verabreichungsvorgangs der Prüfmedikation und Präzisierung des post-dose monitoring Prozesses • Vereinheitlichung der Erfassung zu Begleitmedikationen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Wesentliche Einschlusskriterien:** • Studienabschluss in Studie 115661 (COSMOS) • Schriftliche Einwilligungserklärung • Frauen im gebärfähigem Alter nur, wenn sie zustimmten, während der Studie und bis 4 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, eine akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden • Asthmakontrollmedikation mit ICS (≥500 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich) in den letzten 8 Monate • Diagnostiziertes lebensbedrohliches oder schwer beeinträchtigendes Asthma • Positiver Mepolizumab-Behandlungseffekt während der Studien MEA115575 (SIRIUS), MEA115588 (MENSA) oder 115661 (COSMOS) Bei Patienten, die die Einschlusskriterien hinsichtlich Krankheitsschweregrad oder klinisch signifikanter Nutzen nicht erfüllten, Patienten mit hohem Risiko für lebensbedrohliche Ereignisse und Patienten, dessen körperlichen Gesundheitszustand sich bei einem Wechsel zu SOC signifikant verschlechtern könnte, wurde die Teilnahme an der Studie fallweise entschieden. **Wesentliche Ausschlusskriterien:** • Klinisch signifikante Verschlechterung des Gesundheitszustands während der Studie MEA115661 (COSMOS), die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten ungeeignet für die Teilnahme an dieser Studie machte • Bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit • Aktive Raucher

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 201312
		• Klinisch signifikante EKG Abnormitäten (nach Einschätzung des Prüfarztes) • Patienten, die in der Studie MEA115888 (MENSA) Placebo erhalten haben und bei denen keine Exazerbationen während der Studien auftraten • Patienten, die in der Studie MEA115575 (SIRIUS) und bei denen ein Absetzen der OCS Therapie am Ende der Studie möglich war Der Zustand dieser Patienten (aus den Studien MEA115888 (MENSA) und MEA115575 (SIRIUS)) wurde für eine weitere Therapie mit Mepolizumab als nicht schwerwiegend genug erachtet.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Sponsor der Studie** GlaxoSmithKline **Unterzeichner des Sponsors** Eric Bradford MD MSc, Project Physician Leader, Mepolizumab, RD Respiratory R&D GlaxoSmithKline **Leitender Prüfarzt** Dr. Oliver Kornman (Frankfurt) **Statistischer Analyseplan** Sandra Joksaite Statistician (Clinical Statistics) Robert Price, Principal Statistician (Clinical Statistics) **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 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, PA, USA) **Neutralisierung der Antikörper** GSK (Upper Merion site, King of Prussia, PA, USA) **Interpretation des EKGs** Biomedical Systems Corporation (St. Louis, MO, USA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 201312
		Studienzentren 116 Studienzentren in 18 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Kanada, Chile, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Korea, die Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Ukraine, UK, USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienmedikation war: Mepolizumab 100 mg s.c. Die Studienmedikation wurde ca. alle 4 Wochen (insgesamt 43 Medikationsverabreichungen) über einen Zeitraum von 168 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	**Primäre Endpunkte** • Asthma Exazerbationen (Jahresrate) • Häufigkeit unerwünschter Ereignisse **Sekundäre Endpunkte** • ACQ-5 • FEV_1 • 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 • 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) Parameter • Vitalzeichen • Häufigkeit positiver anti-Mepolizumab bindender Antikörper und neutralisierender Antikörper • Klinische Laborparameter
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 der Studie 115661 (COSMOS) eingeschlossen 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 201312
		Es wurde keine Zwischenanalyse benötigt oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete einarmige Langzeit-Studie. Die Patienten wurden somit nicht randomisiert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
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 Teilnahme bereite Studienteilnehmer der unverblindeten Studie 115661 (COSMOS), die diese Studie abgeschlossen hatten und in den letzten 8 Monate mit einer ICS-Kontrollmedikation behandelt wurden (≥500 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder äquivalent täglich).
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	**<u>Primäre Endpunkte</u>** • Asthma Exazerbationen (Jahresrate) • Häufigkeit unerwünschter Ereignisse Die vergleichende Auswertung der primären Endpunkten erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Der Anteil der Patienten, die UEs meldeten, wurde unter Verwendung der MedDRA primary System Organ Class (SOC) und preferred term zusammengefasst. **<u>Sekundäre Endpunkte</u>**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 201312
		• ACQ-5 • FEV_1 Die Darstellung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in deskriptiven Zusammenfassungen. • 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 • 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) Parameter • Vitalzeichen • Häufigkeit positiver anti-Mepolizumab bindender Antikörper und neutralisierender Antikörper • Klinische Laborparameter Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte 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	Es wurde eine weitere Analyse für die Patienten durchgeführt, die an den Studien MEA115588 (MENSA) und MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. In dieser Analyse wurde die Exazerbationsrate aus dieser und den Vorgängerstudien dargestellt um zu beurteilen, ob die Reduktion der Exazerbationsrate nach einer verlängerten Mepolizumab-Therapie aufrecht erhalten 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=339 c) n=339
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Mepolizumab 100 mg s.c.** Eingeschlossene Patienten: n=339 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=339 Ursachen für die Beendigung der Studie waren:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 201312
		• Unerwünschte Ereignisse: n=3 • Fehlende Wirksamkeit: n=2 • Protokollverletzung: n=2 • Protokolldefinierte Abbruchkriterien: n=160 • Studie geschlossen/beendet: n=153 • Lost to follow-up: n=4 • Einverständniserklärung zurückgezogen: n=15
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 29. Mai 2014 Abschluss der Studie: 05. Oktober 2017 Studienaufnahme: lückenloser Übergang von Studie 115661 (COSMOS).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 05.Oktober 2017 beendet, da alle Teilnehmer eines der Kriterien für einen Studienabbruch erfüllt hatten. Die Beendigung der Studie erfolgte von Land zu Land unterschiedlich, basierend auf die Mepolizumab Verschreibungsfähigkeit in das jeweilige Land.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Studie 201312

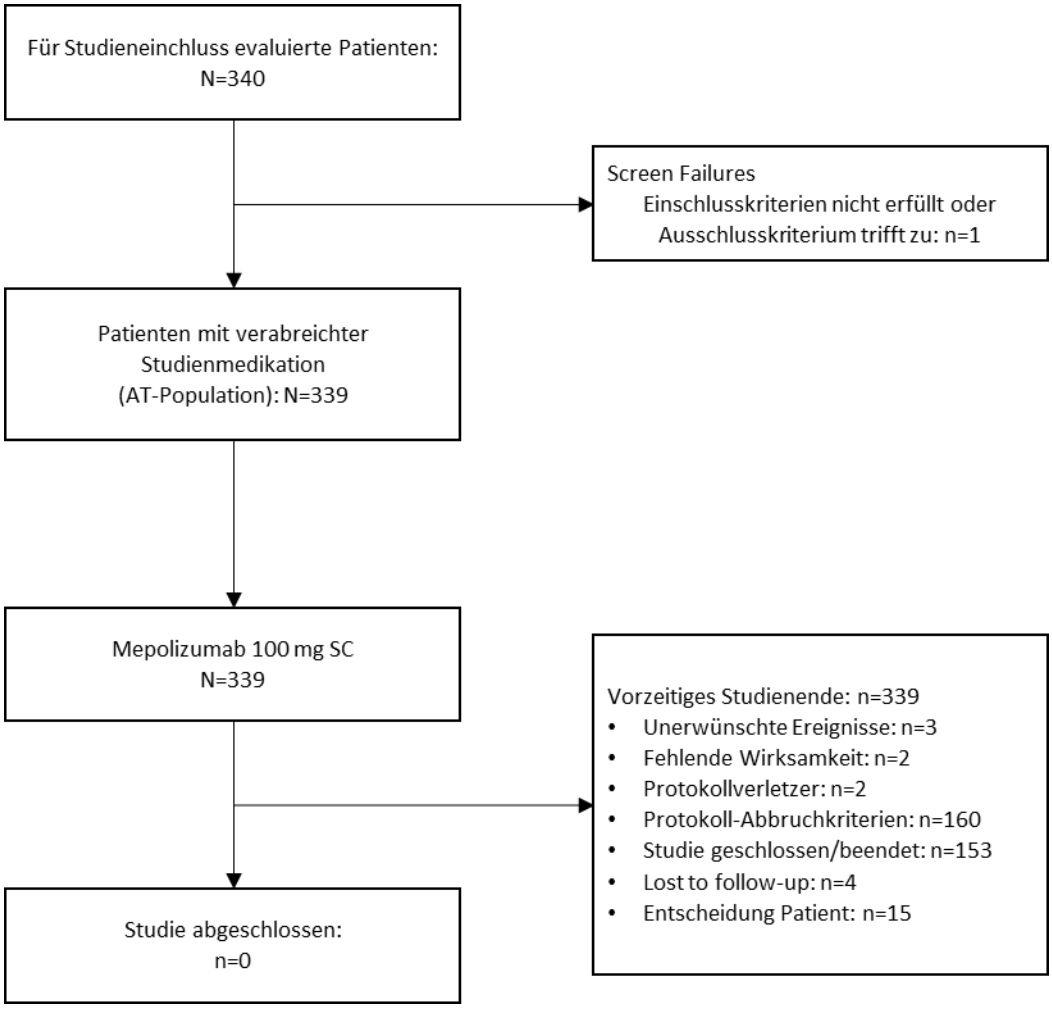


Tabelle 4-194 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 204471 (OSMO)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 204471 (OSMO)
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Fragestellung:** Innerhalb der Studie sollte in einem pragmatischen Setting beschrieben werden, ob durch den direkten Wechsel von Omalizumab zu Mepolizumab bei nicht optimal kontrollierten Patienten vom schweren eosinophilen Asthma Phänotyp zwischen Anfang und Ende der Studie eine Verbesserung der Asthmakontrolle erzielt wird. **Sekundäre Fragestellung:** Beurteilung ob durch den direkten Wechsel von Omalizumab zu Mepolizumab bei nicht optimal kontrollierten Patienten vom schweren eosinophilen Asthma Phänotyp eine Verbesserung der gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) erzielt wird. Bestimmung der Häufigkeit von Asthma Exazerbationen bei einem direkten Wechsel von Omalizumab zu Mepolizumab bei nicht optimal kontrollierten Patienten vom schweren eosinophilen Asthma Phänotyp Beurteilung der pharmakodynamischen Auswirkungen bei einem direkten Wechsel von Omalizumab zu Mepolizumab bei nicht optimal kontrollierten Patienten vom schweren eosinophilen Asthma Phänotyp **Weitere Fragestellung:** Bestimmung des Ansprechens bei einem direkten Wechsel zu Mepolizumab bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die mit Omalizumab nicht optimal kontrolliert waren Bestimmung des Effektes auf Entzündungsbiomarker bei einem direkten Wechsel zu Mepolizumab bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die mit Omalizumab nicht optimal kontrolliert waren Charakterisierung des Nutzens der Mepolizumab Behandlung Bestimmung der Sicherheit, Immunogenität und Verträglichkeit bei einem direkten Wechsel zu Mepolizumab bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, die mit Omalizumab nicht optimal kontrolliert waren
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, unverblindete einarmige Phase IIIb/IV Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 204471 (OSMO)
		In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 01** Einschlusskriterium 6 wurde um „langwirksame Anticholinergika (Tiotropiumbromid)“ erweitert
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Wesentliche Einschlusskriterien**:
		• Schriftliche Einwilligungserklärung
		• Männliche oder weibliche Patienten ≥12 (≥18 Jahre für bestimmte Länder mit entsprechender Bestimmungen) bei Unterzeichnug der Einwilligungserklärung
		• Klinisch diagnostiziertes schweres Asthma (nach den Leitlinien des National Heart and Lung
		• Institute (NH) oder Global Initiative for Asthma (GINA)
		• FEV_1
		  o Alter ≥18 Jahren an Visite 1: <80% des erwarteten Sollwertes (Pre-Bronchodilatator)
		  o Alter ≥12 bis <18 Jahren an Visite 1: <90% des erwarteten Sollwertes (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV_1/FVC Ratio <0,8
		• Eosinophile Entzündung der Atemwege mit
		  o Erhöhtem Eosinophilenspiegel im Blut von ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Visite 1, der in Zusammenhang mit Asthma steht ODER
		  o Erhöhtem Eosinophilenspiegel im Blut von ≥150/mcl an Visite 1, der in Zusammenhang mit Asthma steht
		• Regelmäßige Behandlung (gut dokumentiert) mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 - mit oder ohne Fortführen der OCS-Behandlung:
		  o 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.
		  o Alter ≥12 bis <18 Jahren: ICS Dosis ≥440 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares; Bei ICS/LABA Kombinationspräparaten erfüllt die mittlere im jeweiligen Land zugelassene Erhaltungsdosis dieses Kriterium.
		• Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation (neben ICS) für mindestens 3 Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Monaten, während der letzten 12 Monate
		• Asthmasymptome nicht optimal kontrolliert (ACQ-5 ≥1,5 an Visite 1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 204471 (OSMO)
		• Behandlung mit Omalizumab innerhalb der letzten 4 Monate vor Visite 1 • 2 oder mehr Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite 1, die trotz hoch dosierten ICS mit systemischen Kortikosteroide behandelt werden mussten. Bei Patienten, die mit Omalizumab seit >8 Monaten behandelt werden, sollte mind. 1 Exazerbation in dieser Zeit stattgefunden haben. Bei Patienten die dauerhaft mit systemischen Kortikosteroide behandelt werden, sollte die Dosis um mindestens das doppelte erhöht worden sein. • Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine akzeptable Verhütungsmethode verwenden **Wesentliche Ausschlusskriterien**: • Sonstige klinisch relevante Erkrankungen der Atemwege neben Asthma • Malignom oder Vorgeschichte von Malignomen in Remission für weniger als 12 Monate vor dem Screening • Bestehende Leber- oder Gallenerkrankung • Chronische Hepatitis B • Schwere oder klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, die nicht stabil eingestellt waren • EKG-Auswertung: QTc(F) ≥450 ms oder QTc(F) ≥480 ms mit Schenkelblock an Visite 1 • Sonstige derzeitige Erkrankungen, die nicht stabil eingestellt waren • Andere Erkrankungen, die einen erhöhten Eosinophilenspiegel im Blut verursachen • Immunschwäche (außer als durch den Gebrauch von Kortikosteroide zur Behandlung von Asthma begründet) • Behandlung von Entzündungserkrankung mit monoklonalen Antikörper (Xolair ausgeschlossen) innerhalb 5 Halbwertszeiten von Visite 1 • Raucher und ehemalige Raucher mit ≥10 Packungsjahren • Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahre vor Visite 1 • Fehlende Compliance • 14. Allergy/intolerance to a monoclonal antibody or biologic • Entscheidung vom Prüfarzt, dass Omalizumab einen signifikanten Nutzen darstellt und dieser bei einem Wechsel zu Mepolizumab den durch den Wechsel entstehenden Schaden nicht überwiegen würde • Frühere Teilnahme an Studien mit Mepolizumab • Behandlung mit einer anderen Studienmedikation innerhalb von höchstens 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten des Wirkstoffes vor Visite 1 • Schwangerschaft/Stillen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Sponsor der Studie** GlaxoSmithKline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 204471 (OSMO)
		Unterzeichner des Sponsors Frank C Albers, MD, PhD **Leitender Prüfarzt** Dr. med. Stefan Zielen (Frankfurt) **Statistischer Analyseplan** Sandra Joksaite, Statistician, RD PCPS QSci Clinical Statistics **Studienmanagement und Monitoring** GlaxoSmithKline **Zentrale Auswertung der Laboruntersuchungen** Alliance Pharma (Malvern, PA, USA) CRF Health (London, United Kingdom) Evidera (London, United Kingdom) Evidera (Bethesda, MD, USA) GSK Bioanalyis (King of Prussia, PA, USA) RUCDR BioProcessing Solutions (Piscataway, NJ, USA) Q Squared Solutions (Valencia, CA, USA) Q Squared Solutions (Heston, United Kingdom) Q Squared Solutions (Lothian, United Kingdom) Quest Diagnostics Nichols Institute (Capistrano, CA, USA) **Studienzentren** 46 Studienzentren in 9 Ländern: Argentinien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, die Niederlande, Spanien, Schweden und USA.
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. Die Studienmedikation wurde alle 4 Wochen über einen Behandlungszeitraum von 32 Wochen verabreicht. Bis Visite 2 erhielten Patienten weiterhin ihre bestehende Medikation (einschließlich Omalizumab) und wechselten zu Mepolizumab 100 mg s.c. an Visite 2.
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** • Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 32 im Vergleich zu Baseline **Sekundäre Endpunkte** • Durchschnittliche Veränderung des SGRQs an Woche 32 im Vergleich zu Baseline • Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma Exazerbationen über den 32-wöchigen Studienzeitraum • Verhältnis des Eosinophilenspiegels im Blut an Woche 32 im Vergleich zu Baseline **Weitere Wirksamkeitsendpunkte** • Anteil der Patienten mit einer Reduktion des ACQ-5 um ≥0,5 Punkte an Woche 32 im Vergleich zu Baseline

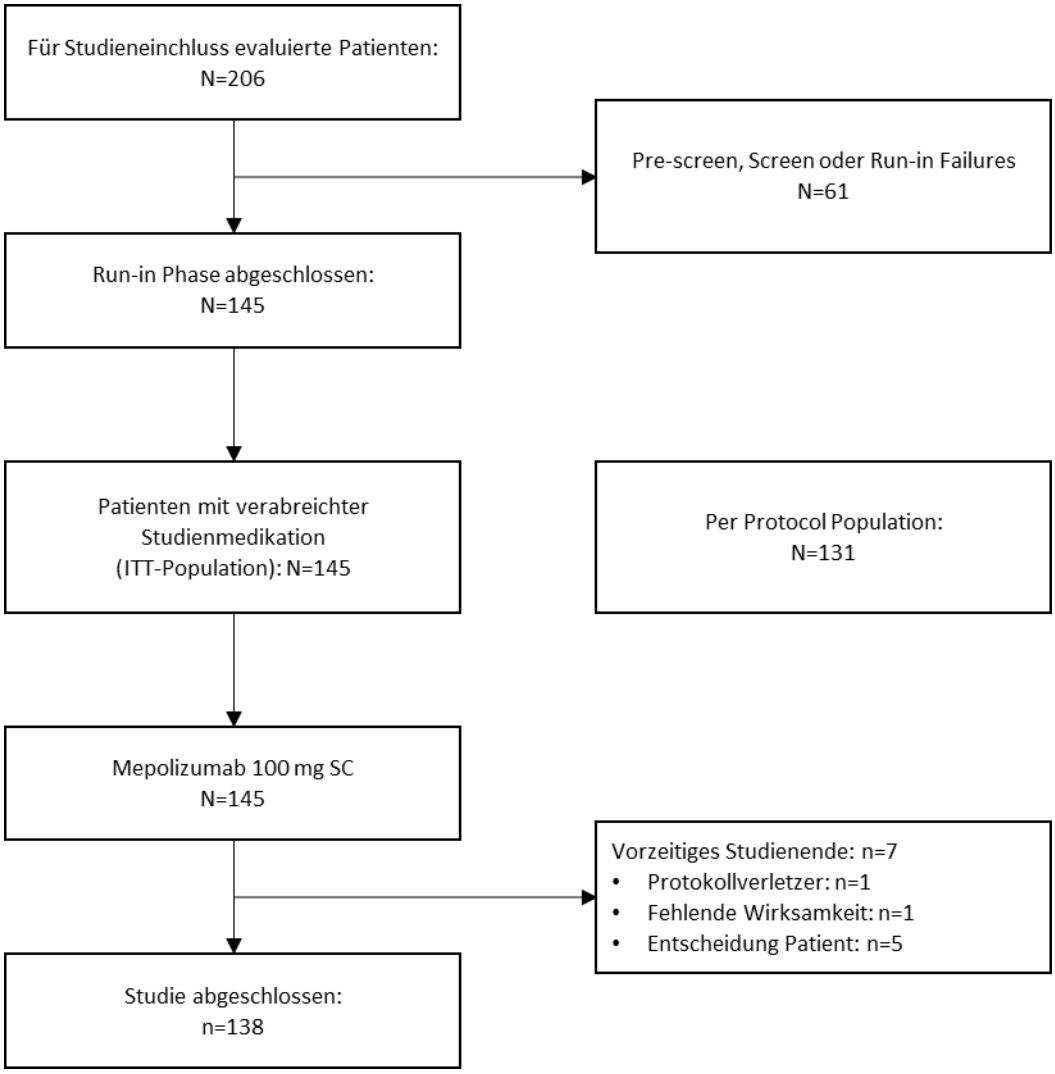
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 204471 (OSMO)
		• Anteil der Patienten mit einer Reduktion des SGRQs um ≥5 Punkte an Woche 32 im Vergleich zu Baseline • Durchschnittliche Veränderung des FEV_1 (Pre- und Post-Bronchodilatator) an Woche 32 im Vergleich zu Baseline • Häufigkeit von Asthma Exazerbationen die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern über den Studienzeitraum • Bewertung des Therapieansprechens durch den Arzt/Patient • Durchschnittliche Veränderung des TSQM-9 im Vergleich zu Baseline • Veränderung der Expression entzündlicher Biomarker an Woche 32 im Vergleich zu Baseline • Abschlussbefragungen Patienten **Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit** • Auftreten unerwünschter Ereignisse • Klinisch signifikante Veränderung des EGK • Klinisch signifikante Veränderung der Vitalzeichen • Immunogenität
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 Fallzahlplanung sah den Einschluss von 120 Patienten vor, um mit einer Power von >90% eine statistisch signifikante Verbesserung in Vergleich zu Baseline zu detektieren. Es wurde angenommen, dass eine signifikante Verbesserung des ACQ-5 gegenüber einem historischen „Placebo Effekt“ von 0,55 Punkte ab Baseline aus den Studien MEA112997 (DREAM) und MEA115588 (MENSA) zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% beobachtet würde, wenn die Veränderung im Vergleich zu Baseline >-0,74 Einheiten betragen würden. Wenn die tatsächliche Veränderung im Vergleich zu Baseline -0,86 Einheiten betrug, dann hatte die Studie eine 90%ige Wahrscheinlichkeit, eine Veränderung im Vergleich zu Baseline von mind. -0,74 Einheiten zu beobachten und folglich hatte die Studie eine Power von 90% um gegenüber den historischen „Placebo Effekt“ statistisch signifikant zu sein.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Studie 115661 (COSMOS) 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 zu Studie 204471 (OSMO)
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. 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 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	**<u>Primärer Endpunkt</u>** • Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 32 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. **<u>Sekundäre Endpunkte</u>** • Durchschnittliche Veränderung des SGRQs an Woche 32 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. • Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma Exazerbationen über den 32-wöchigen Studienzeitraum Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. • Verhältnis des Eosinophilenspiegels im Blut an Woche 32 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation zu Studie 204471 (OSMO)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt wurde eine Sensitivitätsanalyse der Per Protocol Population durchgeführt. Zudem wurden bei der ITT-Population folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt: • Asthma Exazerbationen die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern (Jahresrate) • Klinisch signifikante Exazerbationen (Jahresrate)
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=145 c) n=145 (ITT-Population)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Mepolizumab 100 mg s.c.** Eingeschlossene Patienten: n=145 (ITT-Population) Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=7 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: • Protokollverletzer: n=1 • Fehlende Wirksamkeit: n=1 • Entscheidung Patient: n=5
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 17. März 2016 (first subject first visit) Abschluss der Studie: 31. Mai 2017 (last subject last visit)
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 204471 (OSMO)



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 4-195 (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	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 Studie MEA115575 (SIRIUS) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 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 doppelblinde 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 doppelblinde 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-EVI-E und ITT-EVI-J nachträglich durchgeführt. Insgesamt erfüllten alle randomisierten die Definition der ITT-EVI-E- oder ITT-EVI-J-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, doppelblinde, 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

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 doppelblinden 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: OCS–Reduktion Responder

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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: Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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 doppelblinden 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: Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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 129 von 135 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 doppelblinden 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 129 von 135 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 doppelblinden 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 doppelblinden 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: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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 doppelblinden 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 doppelblinden 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 doppelblinden 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.

Tabelle 4-196 (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	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 Studie MEA115588 (MENSA) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, placebokontrollierte 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 doppelblinde, double-dummy Studie. Die Patienten und die behandelnden Personen waren verblindet. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten.

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 wurden 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-EVI-E und ITT-EVI-J nachträglich durchgeführt. In den Populationen sind 385 Patienten aus den für das Dossier wesentlichen Behandlungsarmen Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo enthalten.

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, doppelblinde, 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). 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 (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 358 von 385 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 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 358 von 385 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 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: 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 4-197 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 200862 (MUSCA)

Studie 200862 (MUSCA)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: 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 – the MUSCA study	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 Studie 200862 (MUSCA) ist eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, parallele Phase IIIb 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.

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 200862 (MUSCA) ist eine doppelblinde 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 100 mg s.c.
- Placebo s.c.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 200862 (MUSCA) ist eine doppelblinde 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 100 mg s.c.
- Placebo s.c.

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 200862 (MUSCA) ist eine multizentrische, randomisierte, placeboREkontrollierte, doppelblinde, 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

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Asthma Symptom Score

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse wurden 525 von 551 Patienten berücksichtigt. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten war <5%.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: SGRQ

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: ACQ-5

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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 ACQ-5 in der Studie 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei dieser doppelblinden 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.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 200862 (MUSCA) ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

Anhang 4-F2: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten – RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

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 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 200363

Studie 200363

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: An open-label study to characterise the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma (Parts A and B)	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 Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Es handelt sich bei der Studie 200363 um eine einarmige Studie ohne Randomisierung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

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 der Studie 200363 um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

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.
Da es sich bei der Studie 200363 um 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; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab c

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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 200363 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

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 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

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 der Studie 200363 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: OCS–Reduktion Responder

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

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 6 von 26 (Part A) bzw. 1 von 16 (Part B) der 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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 200363 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

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 der Studie 200363 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

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 der Studie 200363 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: ACQ-5

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

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 der Studie 200363 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

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 der Studie 200363 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

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 der Studie 200363 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

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 der Studie 200363 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 200363 ist eine multizentrische, unverblindete Phase II Studie mit wiederholter Verabreichung bei Kindern (Alter 6-11) mit schwerem eosinophilem Asthma. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 40 mg s.c. oder 100 mg s.c. (je nach Körpergewicht).

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 der Studie 200363 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115661 (COSMOS)

Studie MEA115661 (COSMOS)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: 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)	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 Studie MEA115661 (COSMOS) ist eine multizentrische, offene Langzeitstudie zur Sicherheit von Mepolizumab bei Asthmapatienten, die an den Studien MEA115575 (SIRIUS) oder MEA115588 (MENSA) teilgenommen haben. Es handelt sich bei MEA115661 (COSMOS) 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 der Studie MEA115661 (COSMOS) 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 der Studie MEA115661(COSMOS) um 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 (COSMOS) 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 (COSMOS) 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 der Studie MEA115661 (COSMOS) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität

5. 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..

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (COSMOS) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: OCS–Reduktion Responder

5. 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..

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (COSMOS) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

5. 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..

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (COSMOS) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

5. 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..

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (COSMOS) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: ACQ-5

5. 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..

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (COSMOS) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. 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..

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (COSMOS) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

5. 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..

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (COSMOS) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

5. 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..

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (COSMOS) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

5. 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..

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. 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 (COSMOS) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 201312

Studie 201312

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: 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	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 Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten.

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 der Studie 201312 um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

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.
Da es sich bei der Studie 201312 um 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; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Sicherheitsstudie bestand 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, 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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 201312 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

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 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 201312 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: OCS–Reduktion Responder

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Studie bestand 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:

In der Analyse wurden 5 von 265 der 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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 201312 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 201312 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 201312 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: ACQ-5

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 201312 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 201312 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 201312 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 201312 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 201312 ist eine multizentrische, unverblindete Langzeit-Studie mit Mepolizumab bei Patienten mit lebensbedrohlichem oder schwer beeinträchtigendem Asthma, die zuvor an der Studie MEA115661 (COSMOS) teilgenommen hatten. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 201312 nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-201 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 204471 (OSMO)

Studie 204471 (OSMO)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A multi-centre, open-label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are switched from omalizumab to mepolizumab 100 mg subcutaneous (study number 204471-the OSMO study)	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 Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren.

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 der Studie 204471 (OSMO) um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Gruppen, zwischen denen eine zeitliche Parallelität hätte bestehen können.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

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.
Da es sich bei der Studie 204471 (OSMO) um 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; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand keine Verblindung. Alle Teilnehmer erhielten Mepolizumab 100 mg, s.c..

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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, 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:

Nicht zutreffend, da es sich bei der Studie 204471 (OSMO) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

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 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 204471 (OSMO) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 204471 (OSMO) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 204471 (OSMO) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: SGRQ - Responder

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 204471 (OSMO) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: ACQ-5

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 204471 (OSMO) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 204471 (OSMO) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 204471 (OSMO) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 204471 (OSMO) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie 204471 (OSMO) ist eine multizentrische, unverblindete, einarmige Phase III/IV Studie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, die mit einer Omalizumab Behandlung nicht optimal kontrolliert waren. Bei dieser Studie bestand 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 der Studie 204471 (OSMO) nicht um eine randomisierte Studie handelt.

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: