

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Schwere Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
(CRSwNP)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	11
Abkürzungsverzeichnis.....	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	63
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	76
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	77
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	80
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	83

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität	155
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse	177
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	189
4.3.1.3.2.1 A priori geplante Subgruppenanalysen.....	192
4.3.1.3.2.2 Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen	204
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	225
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	225
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	225
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	225
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	226
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	226
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	226
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	229
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	229
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	229
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	229
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	230
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	231
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	231
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	232
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	232
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	233
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	233
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	233
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	234
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	234
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	235
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	235
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	235
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	235
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	235
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	244
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	244
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	244
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	245
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	245
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	245
4.6 Referenzliste.....	246
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	254

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	260
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	262
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	264
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	274
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	283
Anhang 4-G : Zusätzliche Tabellen	307

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie 205687 (SYNAPSE) ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52)	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs.....	32
Tabelle 4-3: Beschreibung des Nasenpolypenscores.....	43
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	68
Tabelle 4-11: Zusammenfassung der Anamnese - Asthma-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population ..	70
Tabelle 4-12: Analgetika Gebrauch mit Start vor der Behandlungsphase nach AERD Status, ITT-Population.....	71
Tabelle 4-13: Analgetika Gebrauch mit Start während der Behandlungsphase nach AERD Status, ITT-Population.....	72
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität.....	80
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT	81
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Nasenpolypenscore.....	83
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nasenpolypenscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Veränderung des Nasenpolypenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	84

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung des Nasenpolypenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76	86
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Nasenpolypenscore Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	88
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Visuelle Analog-Skala (VAS).....	90
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Visuelle Analog-Skala (VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Veränderung des VAS Symptom Gesamtscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	91
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung des VAS Symptom Gesamtscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	93
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52.....	95
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76.....	97
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52.....	98
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76.....	100
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung der VAS Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	102
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung der VAS Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	104
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Veränderung der VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	105
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung der VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	107
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung der VAS Verlust des Geruchsinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	109
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung der VAS Verlust des Geruchsinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	111
Tabelle 4-38: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Symptom Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52.....	112
Tabelle 4-39: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52.....	113
Tabelle 4-40: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52.....	114
Tabelle 4-41: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52.....	115

Tabelle 4-42: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52.....	116
Tabelle 4-43: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Verlust des Geruchssinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52.....	117
Tabelle 4-44: Operationalisierung von UPSIT.....	119
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UPSIT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung des UPSIT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	120
Tabelle 4-47: Operationalisierung von SNOT-22.....	123
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SNOT-22 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	124
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76.....	126
Tabelle 4-51: Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	128
Tabelle 4-52: Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≥ 16.5 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	129
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Nasenpolypenoperation und Reduktion von SCS ...	131
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nasenpolypenoperation und Endpunkten zu SCS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	132
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	134
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76.....	136
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Nasenpolypenoperation – Jahresrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	137
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Reduktion von SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	139
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Reduktion von SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76.....	140
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Therapie mit SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	141
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Reduktion von Antibiotika.....	143
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion von Antibiotika in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Reduktion von Antibiotika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	144
Tabelle 4-65: Operationalisierung Asthma Exazerbationen.....	145
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	146
Tabelle 4-68: Operationalisierung von ACQ-5	148
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-70: Ergebnisse für ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	149
Tabelle 4-71: Ergebnisse für ACQ-5 Responder (≥ 0.5 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	152
Tabelle 4-72: Ergebnisse für ACQ-5 Responder (≥ 0.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	153
Tabelle 4-73: Operationalisierung von SF-36.....	155
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	157
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	159
Tabelle 4-77: Ergebnisse für SF-36 PCS Responder (PCS ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	162
Tabelle 4-78: Ergebnisse für SF-36 MCS Responder (MCS ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	163
Tabelle 4-79: Ergebnisse für SF-36 PCS Responder (PCS ≥ 9.4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	164
Tabelle 4-80: Ergebnisse für SF-36 MCS Responder (MCS ≥ 9.6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	165
Tabelle 4-81: Operationalisierung von WPAI	167
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	168
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	170
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	173

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52.....	175
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	177
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-95 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	190
Tabelle 4-96: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung des Nasenpolypenscores in Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-97: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung der VAS Nasale Obstruktion in Woche 49-52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-98: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für den Anteil mit ≥ 1 SCS Therapie in Woche 49-52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des Nasenpolypenscore für 205687 (SYNAPSE) (ITT)	205
Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Nasenpolypenscore Responder für 205687 (SYNAPSE) (ITT)	205
Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Symptom Gesamtscore für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	206
Tabelle 4-102: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Nasale Obstruktion für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	206
Tabelle 4-103: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Nasaler Ausfluss für 205687 (SYNAPSE) (ITT)	207
Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Schleim im Rachenraum für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	207
Tabelle 4-105: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Schmerzen/Druckgefühl im Gesichtsbereich für 205687 (SYNAPSE) (ITT)	208
Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Verlust des Geruchssinns für 205687 (SYNAPSE) (ITT)	208

Tabelle 4-107: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu UPSIT für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	209
Tabelle 4-108: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SNOT-22 für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	209
Tabelle 4-109: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte) für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	210
Tabelle 4-110: Ergebnis der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-111: Ergebnis der Subgruppenanalysen „Baseline Nasenpolypenscore“ für SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-112: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	214
Tabelle 4-113: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	214
Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Nasenpolypenoperation – Jahresrate für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	215
Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Reduktion von Antibiotika für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	215
Tabelle 4-116: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Asthma Exazerbationen für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	216
Tabelle 4-117: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu ACQ-5 Responder (≥ 0.5 Punkte) für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	216
Tabelle 4-118: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 PCS Responder (PCS ≥ 5 Punkte) für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	217
Tabelle 4-119: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 MCS Responder (MCS ≥ 5 Punkte) für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	217
Tabelle 4-120: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu WPAI für 205687 (SYNAPSE) (ITT).....	218
Tabelle 4-121: Ergebnis der Subgruppenanalysen „Region“ für WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Tabelle 4-122: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen für 205687 (SYNAPSE) (SAF).....	221
Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse für 205687 (SYNAPSE) (SAF).....	222
Tabelle 4-124: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für 205687 (SYNAPSE) (SAF).....	222
Tabelle 4-125: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-126: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	225

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	226
Tabelle 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	227
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	227
Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	228
Tabelle 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	228
Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	230
Tabelle 4-133: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	231
Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	231
Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	232
Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen..	234
Tabelle 4-137: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	234
Tabelle 4-138: Ergebnisse der Studie 205687 (SYNAPSE) ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52).....	237
Tabelle 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	244
Tabelle 4-140: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT	255
Tabelle 4-141: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT	256
Tabelle 4-142: Bibliographische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT...	257
Tabelle 4-143: Suchstrategie in clinicaltrials.gov nach RCT.....	260
Tabelle 4-144: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register nach RCT	261
Tabelle 4-145: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach RCT.	261
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205687 (SYNAPSE)....	274
Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205687 (SYNAPSE)	284

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Diagramm zum Nasenpolypenscore.....	43
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Symptom Gesamtscore mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (43GSK, 2020, Abbildung 2.11).....	93
Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Nasale Obstruktion mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (43GSK, 2020, Abbildung 2.6).....	96
Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Nasaler Ausfluss mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.1).....	100
Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Schleim im Rachenraum mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.2).....	103
Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.3).....	107
Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Verlust des Geruchsinns mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (43GSK, 2020, Abbildung 2.14).....	110
Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von UPSIT (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.4).....	122
Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des SNOT-22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (43GSK, 2020, Abbildung 2.12).....	126
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52 (Quelle: (43GSK, 2020, Abbildung 2.20).....	133
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52 (Quelle: (43GSK, 2020, Abbildung 2.8).....	135
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76 (Quelle: (43GSK, 2020, Abbildung 2.23)...	137
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Therapie mit SCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52 (Quelle: (61GSK, 2021, Abbildung 2.19).....	142
Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des ACQ-5 bei Patienten mit Asthma-Komorbidität (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.5).....	151
Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des SF-36 PCS (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.6).....	158
Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von SF-36 MCS (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (62GSK, 2021, Abbildung 27.7).....	160

Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.16).....	170
Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.17).....	172
Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.18).....	174
Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.19).....	176
Abbildung 4-22: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie 205687 (SYNAPSE)	282

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire - 5
AERD	aspirin exacerbated respiratory disease (Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung)
AESI	Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasalen Polypen
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trials Register
CVT	Cardiac Vascular and Thromboembolic Events (kardiale vaskuläre thromboembolische Ereignisse)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI/L	Giga (10 ⁹)/Liter
GSK	GlaxoSmithKline
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immundefizienz-Virus)
HNO	Hals-Nasen-Ohren

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
i.m.	Intramuskulär
INCS	Intranasal Corticosteroid (Intranasale Kortikosteroide)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITC	Indirect Treatment Comparison (Adjustierter Indirekter Behandlungsvergleich)
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
MCS	Mental Component Summary
MD	Mittelwertsdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (Minimaler wichtiger Unterschied)
Min	Minimum
ml / mL	Milliliter
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Number (Anzahl)
N	Total Number (Gesamtanzahl)
NBB	Nicht berechenbar
NP	Nasale Polypen

Abkürzung	Bedeutung
NP-OP	Nasenpolypenoperation
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	Orale Kortikosteroide
OP	Operation
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PCS	Physical Component Summary
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RAMOS NG	Registration and Medication Ordering System Next Generation
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety
s.c.	Subkutan
SCS	Systemische Kortikosteroide
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-36	Short Form-36 (Fragebogen zur Lebensqualität)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)

Abkürzung	Bedeutung
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visual Analog Scale (Visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
vs	versus
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment (Arbeitsproduktivität und Aktivitäts-Beeinträchtigung)
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment-General Health (Arbeitsproduktivität und Aktivitäts-Beeinträchtigung – Allgemeine Gesundheit)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, wird im Vergleich zur ZVT anhand der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 205687 (SYNAPSE) auf Basis statistisch signifikanter Vorteile in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt.

CRSwNP ist typischerweise durch eine eosinophile Inflammation gekennzeichnet, die durch eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen im Gewebe oder im Blutkreislauf ausgelöst wird. IL-5 nehmen zudem eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der schwereren klinischen Symptome ein.

Aufgrund der Chronizität der CRSwNP, einhergehend mit andauernden stark belastenden Symptomen, beeinträchtigter Lebensqualität und der Rezidive, die trotz medikamentöser Therapie und operativen Eingriffen auftreten, besteht der Bedarf für gezielte Therapien. Durch die Bindung des IL-5, das entscheidende Schlüsselenzym der bei der CRSwNP zugrunde liegenden Inflammation, wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Produktion und das Überleben der Eosinophilen vermindert.

Vor diesem Hintergrund konnten zahlreiche positive, signifikante, klinisch relevante und zum Teil erhebliche Effekte von Mepolizumab auf folgende patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden: Verbesserung des Nasenpolypenscores, der nasalen Obstruktion und des Geruchssinns, Reduktion des nasalen Ausflusses, des Schleims im Rachenraum, des Schmerz/ Druckgefühls im Gesichtsbereich sowie die Verringerung von Nasenpolypenoperationen und der SCS-Gabe. Weiterhin wurden zum Teil erhebliche positive Effekte auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36 und dem WPAI, beobachtet. Darüber hinaus zeigte sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verträglichkeit zu Placebo. Diese klinisch relevanten Parameter der Wirksamkeit, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Verträglichkeit haben wichtige Implikationen für die Krankheitslast der Patienten.

Aus Sicht von GSK kann daher für Mepolizumab gegenüber der ZVT bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Mepolizumab für die von der Indikationserweiterung betroffene Patientengruppe (erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder

chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten.

Mepolizumab wurde von der EMA bereits als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten am 2. Dezember 2015 und bei pädiatrischen Patienten am 27. August 2018 zugelassen. Für beide Indikationen wurde der Zusatznutzen vom G-BA festgestellt (¹G-BA, 2016;²G-BA, 2019).

Zur vorliegenden Indikation fanden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA statt. Im ersten Beratungsgespräch am 09.12.2016 legte der G-BA eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) als ZVT fest. Im zweiten Beratungsgespräch, welches am 08.07.2020 stattfand, wurde diese ZVT bestätigt. (siehe auch Modul 3.1) (³G-BA, 2017;⁴G-BA, 2020).

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der ZVT in der o.g. Indikation legt GSK die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie 205687 (SYNAPSE) vor.

Datenquellen

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab im Vergleich zur ZVT bildet die Studie 205687 (SYNAPSE). Die Studie 205687 (SYNAPSE) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Mepolizumab subkutan (s.c.) als Zusatz zur Standardtherapie (SoC) bei Erwachsenen mit CRSwNP.

In die 52-wöchige Studie 205687 (SYNAPSE) wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) mit rezidivierender CRSwNP eingeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patienten wurde in den vergangenen 10 Jahren mindestens eine Nasenpolypenoperation durchgeführt. Zudem wiesen die eingeschlossenen Patienten rezidivierende Nasenpolypen trotz SoC auf und es bestand bei Studieneinschluss aktuell die Notwendigkeit zur erneuten Nasenpolypenoperation.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien als die Studie 205687 (SYNAPSE) zur Untersuchung des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zur ZVT.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter RCTs wurden die in Kapitel 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dokuments die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studie erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden dem Studienbericht, Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan entnommen (siehe Anhang 4-E).

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden mit der Studie 205687 (SYNAPSE) eine RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Diese Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und deren Endpunkte.

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

Die herangezogene Studie erfasst patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen. Die Studiendauer der ausgewählten Studie betrug 52 Wochen. Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studie ist aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse als hoch einzuschätzen und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens geeignet. Die verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant, wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im gesamten Modul 4 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise).

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie 205687 (SYNAPSE) ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52)

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
SUE (tödlich)	- (es traten keine Todesfälle auf)	-
Morbidität		
Nasenpolypenscore		
Responder (Verbesserung um ≥ 1 Punkt)	OR: 0.36 (0.24, 0.55) p<0.001 RR: 0.56 (0.42, 0.73) ARR: -0.22 (-0.31, -0.12) p<0.001	erheblich
Visuelle Analog Skalen (VAS)		
VAS Symptom Gesamtscore Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.39 (0.26, 0.59) p<0.001 RR: 0.66 (0.55, 0.80) ARR: -0.23 (-0.32, -0.12) p<0.001	-
VAS Symptom Gesamtscore (Veränderung von Baseline)	MD: -1.85 (-2.52, -1.18) P<0.001 Hedges' g: -0.54 (-0.74, -0.34)	beträchtlich
VAS Nasale Obstruktion Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.41 (0.27, 0.62) p<0.001 RR: 0.68 (0.56, 0.82) ARR: -0.22 (-0.31, -0.12) p<0.001	-
VAS Nasale Obstruktion (Veränderung von Baseline)	MD: -1.82 (-2.50, -1.14) P<0.001 Hedges' g: -0.52 (-0.72, -0.33)	beträchtlich

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
VAS Nasaler Ausfluss Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.40 (0.27, 0.60) p<0.001 RR: 0.68 (0.56, 0.82) ARR: -0.22 (-0.31, -0.12) p<0.001	-
VAS Nasaler Ausfluss (Veränderung von Baseline)	MD: -1.84 (-2.53, -1.15) P<0.001 Hedges' g: -0.52 (-0.72, -0.32)	beträchtlich
VAS Schleim im Rachenraum Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.45 (0.30, 0.68) p<0.001 RR: 0.71 (0.58, 0.86) ARR: -0.19 (-0.28, -0.08) p<0.001	-
VAS Schleim im Rachenraum (Veränderung von Baseline)	MD: -1.70 (-2.41, -0.99) P<0.001 Hedges' g: -0.47 (-0.66, -0.27)	beträchtlich
VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.45 (0.30, 0.68) p<0.001 RR: 0.71 (0.58, 0.87) ARR: -0.18 (-0.27, -0.07) p<0.001	-
VAS Schmerz/Druckgefühl (Veränderung von Baseline)	MD: -1.70 (-2.44, -0.96) P<0.001 Hedges' g: -0.45 (-0.64, -0.25)	beträchtlich
VAS Verlust des Geruchsinns Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.40 (0.26, 0.62) p<0.001 RR: 0.56 (0.40, 0.75) ARR: -0.20 (-0.29, -0.10) p<0.001	-
VAS Verlust des Geruchsinns (Veränderung von Baseline)	MD: -1.44 (-2.06, -0.81) P<0.001 Hedges' g: -0.45 (-0.65, -0.25)	erheblich

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
UPSIT		
Veränderung von Baseline	MD: 2.40 (-1.96, 6.77) p=0.278 Hedges' g: 0.21 (-0.17, 0.59)	-
SNOT-22		
Responder (MID: ≥ 8.9 Punkte)	OR: 0.41 (0.27, 0.62) p<0.001 RR: 0.73 (0.62, 0.86) ARR: -0.20 (-0.29, -0.10) p<0.001	beträchtlich
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 16.5 Punkte)	OR: 0.35 (0.23, 0.54) p<0.001 RR: 0.66 (0.54, 0.79) ARR: -0.24 (-0.33, -0.13) p<0.001	-
Nasenpolypenoperation und SCS		
Zeit bis zur ersten OP oder SCS-Therapie	HR: 0.71 (0.50, 1.00) p=0.05	-
Zeit bis zur ersten OP	HR: 0.43 (0.25, 0.76) p=0.003	erheblich
OP - Jahresrate	RR: 0.43 (0.26, 0.73) p=0.002	erheblich
Patienten mit ≥ 1 SCS-Therapie	OR: 0.58 (0.36, 0.92) p=0.020 RR: 0.69 (0.50, 0.95) ARR: -0.12 (-0.21, -0.02) p=0.014	gering
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie	HR: 0.69 (0.48, 0.98) p=0.039	gering

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Reduktion von Antibiotika		
Patienten mit ≥ 1 Therapie	OR 0.69 (0.47, 1.03) p=0.068 RR: 0.82 (0.65, 1.02) ARR: -0.09 (-0.19, 0.01) p=0.074	-
Asthma Exazerbationen [1]		
Patienten mit ≥ 1 Ereignis	OR: 0.48 (0.17, 1.38) p=0.172 RR: 0.58 (0.18, 1.58) ARR: -0.03 (-0.09, 0.03) p=0.322	-
ACQ-5 [1]		
Responder (MID: ≥ 0.5 Punkte)	OR: 0.41 (0.24, 0.70) p=0.001 RR: 0.63 (0.46, 0.83) ARR: -0.21 (-0.32, -0.08) p<0.001	beträchtlich
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 0.9 Punkte)	OR: 0.49 (0.28, 0.85) p=0.011 RR: 0.64 (0.46, 0.90) ARR: -0.17 (-0.28, -0.04) p=0.005	-
Lebensqualität		
SF-36		
PCS Responder (MID: ≥ 5 Punkte)	OR: 0.26 (0.16, 0.41) p<0.001 RR: 0.47 (0.33, 0.61) ARR: -0.28 (-0.37, -0.19) p<0.001	erheblich

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MCS Responder (MID: ≥ 5 Punkte)	OR: 0.54 (0.34, 0.86) p=0.009 RR: 0.69 (0.50, 0.95) ARR: -0.12 (-0.21, -0.02) p=0.011	gering
PCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 9.4 Punkte)	OR: 0.25 (0.14, 0.42) p<0.001 RR: 0.41 (0.27, 0.59) ARR: -0.23 (-0.32, -0.14) p<0.001	-
MCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 9.6 Punkte)	OR: 0.33 (0.19, 0.59) p<0.001 RR: 0.47 (0.30, 0.72) ARR: -0.15 (-0.23, -0.06) p<0.001	-
WPAI		
Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit	MD: -3.18 (-7.16, 0.81) p=0.118 Hedges' g: -0.21 (-0.46, 0.05)	-
Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit	MD: -3.21 (-8.86, 2.43) p=0.264 Hedges' g: -0.15 (-0.41, 0.11)	-
Beeinträchtigung der Arbeitsleistung aufgrund von Krankheit	MD: -5.80 (-12.25, 0.64) p=0.078 Hedges' g: -0.23 (-0.49, 0.03)	-
Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit	MD: -7.80 (-12.67, -2.93) p=0.002 Hedges' g: -0.33 (-0.54, -0.12)	gering

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	OR: 0.90 (0.52, 1.55) RR: 0.98 (0.89, 1.08) ARR: -0.02 (-0.09, 0.06) p=0.696	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	OR: 0.89 (0.36, 2.19) RR: 0.90 (0.38, 2.04) ARR: -0.01 (-0.06, 0.04) p=0.838	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	OR: 0.98 (0.18, 5.31) RR: 0.98 (0.22, 4.33) ARR: 0.00 (-0.03, 0.03) p>0.999	-
<p>[1] Analyse bei Patienten mit Asthma zu Baseline (n Kontrolle = 149, n Mepolizumab = 140) ACQ-5: Asthma Control Questionnaire – 5; ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertsdifferenz; MID: Minimal Important Difference (Minimaler wichtiger Unterschied); OP: Operation; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form-36 (Fragebogen zur Lebensqualität); SCS: Systemische Kortikosteroide; Short Form 36; SNOT-22: Sino-Nasal Outcomes Test-22; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment (Arbeitsproduktivität und Aktivitäts-Beeinträchtigung); VAS: Visuelle Analogskala; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab zusätzlich zu SoC bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, im Vergleich zu SoC plus Placebo wurde in der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 205687 (SYNAPSE) untersucht. In die Studie 205687 (SYNAPSE) waren 407 Patienten eingeschlossen, die zusätzlich zu SoC entweder mit Mepolizumab oder Placebo behandelt wurden. SoC bestand in beiden Behandlungsarmen aus täglicher INCS Gabe (Mometasonfuroat) und, falls erforderlich, einer Nasendusche mit Kochsalzlösung, gelegentlichen Kurzbehandlungen mit hochdosierten OCS und/oder Antibiotika. Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass durch eine Behandlung mit 100 mg Mepolizumab subkutan verabreicht eine Reduktion der Größe der Nasenpolypen (Nasenpolypenscore), eine

Verbesserung der Symptomlast und eine Vermeidung von Nasenpolypenoperationen erreicht werden kann.

Die Studie 205687 (SYNAPSE) untersuchte patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen. Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einer Studie des höchsten Evidenzgrades und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht. Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zugunsten von Mepolizumab plus SoC im Vergleich zu Placebo plus SoC:

Morbidität

- Nasenpolypenscore
- Symptome der CRSwNP (VAS)
 - Symptom Gesamtscore
 - Nasale Obstruktion
 - Nasaler Ausfluss
 - Schleim im Rachenraum
 - Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich
 - Verlust des Geruchsinns
- SNOT-22
- Nasenpolypenoperation
- SCS Reduktion
- ACQ-5

Lebensqualität

- SF-36 PCS & MCS
- WPAI Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit

Das beobachtete Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Mepolizumab ergab keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial im Vergleich zur ZVT und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Die zusätzliche Gabe von Mepolizumab zu SoC erhöhte die Nebenwirkungslast nicht und es zeigte sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Außerdem gab es keinen Todesfall in der Studie 205687 (SYNAPSE).

Die Patienten in der Studie profitierten vor allem durch eine Reduktion der Symptomlast. Alle erhobenen Symptome der CRSwNP konnten signifikant reduziert werden. So zeigten sich Verbesserungen in der Symptomlast insgesamt und bei den Symptomen „nasale Obstruktion“, „nasaler Ausfluss“, „Schleim im Rachenraum“, „Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ und „Verlust des Geruchsinns“. Auch der für die chronische Rhinosinusitis validierte und

etablierte SNOT-22 deutet auf eine Reduktion der Symptome und eine damit verbundene signifikante Verbesserung der Lebensqualität hin (RR (95% KI): 0.73 (0.62, 0.86)). So zeigte sich bei 73% der Patienten unter Mepolizumab eine relevante Verbesserung im SNOT-22, während dies in der Kontrollgruppe bei lediglich 54% der Patienten der Fall war. Auch die Lebensqualität nach SF-36 zeigt signifikante Verbesserungen zugunsten von Mepolizumab. Nicht nur im physischen Bereich, wo 53% der Patienten unter Mepolizumab gegenüber 25% in der Kontrollgruppe eine relevante Verbesserung erreichten (SF-36 PCS, RR (95% KI): 0.47 (0.33, 0.61)), sondern gerade auch im mentalen Bereich. Hier erreichten 40% der Patienten, die eine Zusatzbehandlung mit Mepolizumab erhielten, eine relevante Verbesserung, gegenüber 27% in der Kontrollgruppe (SF-36 MCS, RR (95% KI): 0.69 (0.50, 0.95)). Durch die Reduktion der Symptomlast konnte außerdem der mit erheblichen Nebenwirkungen verbundene Einsatz von SCS reduziert werden, was bei einer chronischen Erkrankung wie der CRSwNP von großer Bedeutung ist. In der Kontrollgruppe erhielten 37% der Patienten mindestens eine SCS Therapie, unter Mepolizumab lediglich 25%. Die Notwendigkeit von Nasenpolypenoperationen konnte unter Mepolizumab zudem signifikant gesenkt werden. In der Kontrollgruppe wurde bis Woche 52 bei 23% der Patienten eine Nasenpolypenoperation durchgeführt, während diese unter Mepolizumab bei lediglich 9% durchgeführt wurde, was einem mehr als halbierten Risiko entspricht (HR (95% KI): 0.43 (0.25, 0.76)). Gleichzeitig zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale und es konnte keine erhöhte Nebenwirkungslast festgestellt werden. Zusammenfassend verbessert eine Zusatzbehandlung mit Mepolizumab die Gesundheit der Patienten, die durch die CRSwNP teilweise stark beeinträchtigt ist, enorm.

Für erwachsene Patienten mit CRSwNP ergibt sich aus den beobachteten Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität bei einem sehr guten Sicherheitsprofil ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Mepolizumab für die von der Indikationserweiterung betroffene Patientengruppe (erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten.

Mepolizumab wurde von der EMA bereits als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei erwachsenen Patienten am 2. Dezember 2015 und bei pädiatrischen Patienten am 27. August 2018, zugelassen. Für beide Indikationen wurde der Zusatznutzen vom G-BA festgestellt (¹G-BA, 2016; ²G-BA, 2019).

Patientenpopulation

Die für diese Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Intervention

Medikamentöse Zusatztherapie mit Mepolizumab 100 mg s.c. zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit CRSwNP, die mit einer Therapie aus systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 08.07.2020 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (⁴G-BA, 2020):

- eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

Endpunkte

Folgende Endpunkte sind aus Sicht von GSK für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevant zu betrachten:

Mortalität

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Morbidität

- Nasenpolypenscore
- VAS Symptom Gesamtscore
- VAS Nasale Obstruktion
- VAS Nasaler Ausfluss
- VAS Schleim im Rachenraum
- VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich
- VAS Verlust des Geruchsinns
- UPSIT
- SNOT-22
- Nasenpolypenoperation & Reduktion von systemischen Kortikosteroiden (SCS)
- Reduktion von Antibiotika

- Asthma Exazerbationen
- ACQ-5

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36
- WPAI

Unerwünschte Ereignisse

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

Studientyp

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist.</p> <p>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.</p>
E2	<p>Intervention: Mepolizumab 100 mg s.c.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p>Vergleichstherapie: Eine Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat).</p> <p>Begründung: Entspricht der Standardtherapie im Anwendungsgebiet.</p>
E4	<p>Endpunkte: Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p>

Einschlusskriterien	
E5	<p>Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).</p> <p>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).</p>
E6	<p>Studiendauer: Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen.</p> <p>Begründung: Effekte auf patientenrelevante Endpunkte lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen verlässlich belegen.</p>
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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ (CENTRAL) am 05.10.2021 durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien inklusive Trefferangaben können Anhang 4-A entnommen werden.

Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentiert.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Alle Registersuchen wurden in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt. Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweiligen Register angepasst. Die Ergebnisse sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche im Portal der EMA und dem AMIce erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen und es ist keine Dokumentation erforderlich.

Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dokumentiert. Die Studienregistersuchen erfolgten am 04.10.2021

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suchen auf der Website des G-BA erfolgte mittels des Suchfelds nach Studien für einen direkten Vergleich.

Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Recherche in Studienregistern/Studiendatenbanken, sowie auf der Website des G-BA, wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Reviewern unabhängig voneinander selektiert. Alle Treffer, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen. Aus dieser Selektion resultierende, potenziell relevante Treffer/Publicationen wurden im Volltext von zwei Reviewern unabhängig voneinander begutachtet und bei erfüllten Einschlusskriterien dem Studienpool hinzugefügt. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen.

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.

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

Das Verzerrungspotenzial 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 Verzerrungspotenzial im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das

Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers und im Anhang 4-F diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Darstellung der eingeschlossenen Studie erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements in Anhang 4-E.

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

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

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

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

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.

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

Für diese Nutzenbewertung wird, die durch die Recherche identifizierte Studie 205687 (SYNAPSE), herangezogen. Diese stellt die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zur ZVT dar.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit 52-wöchiger Behandlungszeit. Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme randomisiert und erhielten alle 4 Wochen entweder 100 mg s.c. Mepolizumab oder Placebo zusätzlich zu SoC. SoC bestand aus täglicher INCS-Gabe (Mometasonfuroat) und, falls erforderlich, einer Nasendusche mit Kochsalzlösung, gelegentlichen Kurzbehandlungen mit hochdosierten OCS und/oder Antibiotika.

Patientencharakteristika

Folgende Baseline-Charakteristika werden für die eingeschlossene Studie im Dossier dargestellt:

- Geschlecht
- Alter
- Ethnie
- BMI
- Erkrankungsdauer
- Anzahl der vorherigen Nasenpolypenoperationen
- Anzahl der OCS-Gaben für die Behandlung der CRSwNP in den letzten 12 Monaten
- Nasenpolypenscore
- VAS nasale Obstruktion

- VAS Symptom Gesamtscore
- SNOT-22

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Mortalität

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Morbidität

- Nasenpolypenscore: Veränderung von Baseline, Responderanalyse
- VAS Symptom Gesamtscore: Veränderung von Baseline, Responderanalyse
- VAS Nasale Obstruktion: Veränderung von Baseline, Responderanalyse
- VAS Nasaler Ausfluss: Veränderung von Baseline, Responderanalyse
- VAS Schleim im Rachenraum: Veränderung von Baseline, Responderanalyse
- VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich: Veränderung von Baseline, Responderanalyse
- VAS Verlust des Geruchsinns: Veränderung von Baseline, Responderanalyse
- UPSIT: Veränderung von Baseline
- SNOT-22: Veränderung von Baseline, Responderanalyse
- Nasenpolypenoperation und Reduktion von SCS: Überlebenszeitanalyse
 - Nasenpolypenoperation: Responderanalyse, Überlebenszeitanalyse, Jahresrate (rate ratio)
 - Reduktion von SCS: Responderanalyse, Überlebenszeitanalyse
- Reduktion von Antibiotika: Responderanalyse
- Asthma Exazerbationen: Responderanalyse
- ACQ-5: Veränderung von Baseline, Responderanalyse

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36: Veränderung von Baseline, Responderanalyse
- WPAI: Veränderung von Baseline

Unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse: Responderanalyse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Responderanalyse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Responderanalyse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Responderanalyse

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Nasenpolypenscore

Polypen sind umschriebene Aufwülbungen der Mukosa, die sich gestielt oder breitbasig in das Lumen einer Nasennebenhöhle oder in die Nasenhaupthöhle vorwölben (⁵Stuck, et al., 2018). Diese können direkt zu bedeutender nasaler Obstruktion, nasalem Druck und Gesichtsdruck, Geruchs- und Geschmacksverlust und Nasenlaufen führen und damit zu einer bedeutenden Beeinträchtigung der Lebensqualität (⁶del Toro, et al., 2021). Daneben führt die mechanische Verlegung des ostiomeatalen Komplexes im mittleren Meatus zu einer Ventilations- und Drainagestörung und unterhält so den Erkrankungsprozess (⁵Stuck, et al., 2018). Der Nasenpolypenscore ist deshalb als patientenrelevant zu betrachten.

Der Nasenpolypenscore wurde von entsprechend ausgebildetem medizinischem Personal erhoben (in der Regel durch einen Hals-Nasen-Ohren (HNO) -Arzt. Die aufgezeichneten Aufnahmen dieser nasalen Endoskopie wurden an die Studienzentrale gesandt und dort durch ein zentrales Team von qualifizierten und erfahrenen HNO-Ärzten verblindet ausgewertet. Endoskopien, die bei Screening, Randomisierung (Baseline) und Woche 52 (primärer Endpunkt) durchgeführt wurden, wurden von 2 unabhängigen Mitgliedern des zentralen Teams bewertet und der Wert des Nasenpolypenscores festgelegt. Bei Übereinstimmung der Werte wurde dieser Wert als finaler Score eingetragen. Stimmt die Werte nicht überein, wurde eine dritte Person zur Bewertung hinzugezogen und diese entschied dann zwischen den beiden Werten, um ein finales Ergebnis festzulegen. Für alle anderen Zeitpunkte wurde die verblindete, zentrale Auswertung durch nur einen Bewerter vorgenommen und, wann immer möglich, handelte es sich dabei um denselben Bewerter. Der Nasenpolypenscore wurde mittels der Parameter, dargestellt in Tabelle 4-3 und Abbildung 4-1, erhoben. Der Nasenpolypenscore bestand aus der Summe der Werte der rechten und der linken Nasenhöhle mit einer Spanne von 0-8; höhere Werte weisen auf einen schlechteren Zustand hin. Ein Responder war definiert als ein Patient, der ohne Durchführung einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie eine Verbesserung um ≥ 1 -Punkt (niedrigere Punktzahl) verglichen mit Baseline im

Nasenpolypenscore (basierend auf den zentral erhobenen Daten) zu einem gegebenen Zeitpunkt erreicht. Zum Zwecke der Randomisierung wurde das Studienzentrum informiert, ob der zentral erhobene Score bei Screening ≥ 5 Punkte auf einer maximalen Skala von 8 Punkten (mit einem Mindestwert von 2 Punkten in beiden nasalen Kavitäten) betrug (d.h., ob der Patient das Einschlusskriterium erfüllte). Bei anderen Visiten wurde der Nasenpolypenscore, wie von der Studienzentrale erhoben, nicht routinemäßig an die Prüfarzte weitergegeben. Die Prüfarzte konnten spezifische Scores über den klinischen Monitor anfordern.

Tabelle 4-3: Beschreibung des Nasenpolypenscores

Nasenpolypenscore	Polypen-Größe/Lage
0	Keine Polypen
1	Kleine Polypen im mittleren Meatus, die nicht die untere Grenze der mittleren Nasenmuschel erreichen
2	Polypen, die unter die untere Grenze der mittleren Nasenmuschel reichen
3	Große Polypen, die unter die untere Grenze der mittleren Nasenmuschel reichen oder Polypen, die medial zur mittleren Nasenmuschel reichen
4	Große Polypen, die eine fast komplette Verstopfung/Obstruktion des unteren Meatus verursachen

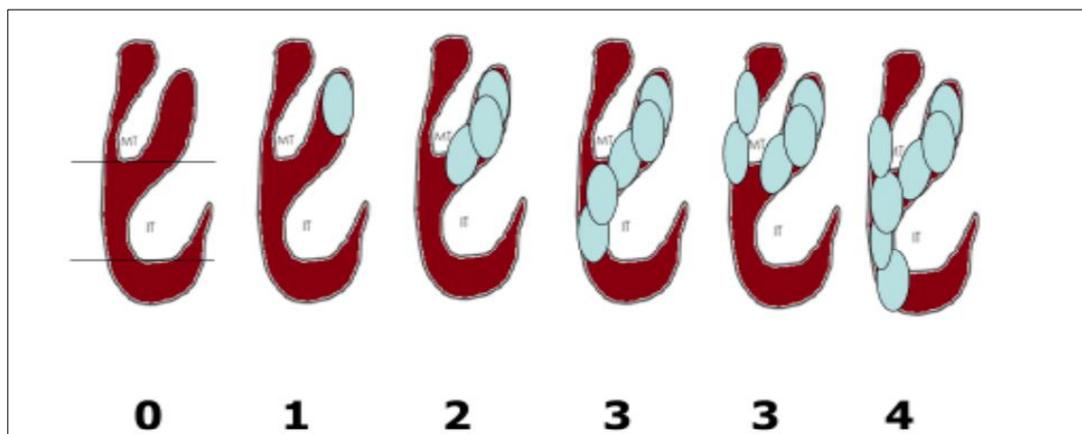


Abbildung 4-1: Diagramm zum Nasenpolypenscore

Die Beurteilung mittels nasaler Endoskopie wird in dieser Studie an Visite 2 (Tag 0/Baseline) durchgeführt, dann zu den Visiten 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 und 14 (Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40 und 48) während der Behandlung, Visite 15 (Woche 52/Ende der Behandlung), Visiten 16, 17, 18 (Wochen 60, 68 und 76) der Nachbeobachtungsphase oder des vorzeitigen Studienendes. Die Beurteilung sollte innerhalb eines 3-Tage Fensters vor Dosierung bei jedem Studienbesuch erfolgen (außer Visite 2) durfte aber das im Protokoll definierte Zeitfenster von ± 7 Tagen nicht überschreiten.

Folgende Operationalisierungen werden im Dossier dargestellt:

- Veränderung des Nasenpolypenscores von Baseline zu Woche 52 und Woche 76
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des Nasenpolypenscores um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline

Die Veränderung gegenüber Baseline wurde zwischen den Behandlungsgruppen mit einem MMRM Modell mit den festen Effekten Behandlung, Region, Visite, Visite*Baseline Score, Visite*Behandlung, Eosinophile zu Baseline und Baseline Score analysiert.

Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung wird mit einer logistischen Regression analysiert mit Adjustierung bezüglich der Kovariablen Region, Eosinophile zu Baseline und Baseline Score.

Visuelle Analog-Skala (VAS)

Die visuelle Analogskala (VAS) ist ein Messinstrument zur Quantifizierung subjektiver Charakteristika und Einstellungen, die anderweitig direkt nicht gemessen werden können (⁷Zhao, et al., 2020). Die aktuelle EPOS-Leitlinie empfiehlt den VAS zur Quantifizierung der nasalen Obstruktion, des nasalen Ausflusses, des postnasalen Drips, des Gesichtsschmerzes und -druckes, des Geruchs und der Müdigkeit bzw. Schlafstörungen (⁸Fokkens, et al., 2020). Da es sich dabei um von den Patienten berichtete Gesundheitszustände handelt, sind diese patientenrelevant. Insbesondere das Symptom Schmerz wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss in zahlreichen Verfahren als patientenrelevant anerkannt (⁹G-BA, 2017; ¹⁰G-BA, 2018; ¹¹G-BA, 2018; ¹²G-BA, 2018; ¹³G-BA, 2020; ¹⁴G-BA, 2021; ¹⁵G-BA, 2021).

Eine VAS wurde verwendet, um Daten zu den von den Patienten empfundenen Symptomen für den ko-primären Endpunkt der nasalen Obstruktion zu sammeln. Die VAS wurde auch eingesetzt, um Daten zu Symptomen insgesamt (Symptom Gesamtscore) und zu einzelnen Symptomen zu erheben. Diese Symptome waren neben der nasalen Obstruktion: nasaler Ausfluss, Schleim im Rachen, Verlust des Geruchsinns und Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich. Alle in der Studie verwendeten VAS standen im elektronischen Tagebuch zur Verfügung und wurden täglich morgens erhoben, ab Screening bis zum Ende der Studie.

Die Patienten wurden täglich wie folgt gebeten, auf der VAS den Schweregrad der 5 CRSwNP Symptome (eine VAS für jedes Symptom) und der Gesamt-Symptome anzugeben:

Bitte tragen Sie Ihren schlechtesten Wert für “_____” der vergangenen 24 Stunden ein:

1. Symptom Gesamtscore; 2. nasale Obstruktion; 3. nasaler Ausfluss; 4. Schleim im Rachenraum; 5. Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich; 6. Verlust des Geruchsinns.

Die Messskala reicht von 0 bis 100, mit einer genügend kleinen Unterteilung, damit die Patienten alle Abstufungen angeben können. Der Patient wählte dabei einen Punkt auf der Linie, der den momentanen Zustand am besten wiedergibt. Die Linie verläuft dabei von 0 auf der linken Seite bis zu 100 auf der rechten Seite, wobei 0 gar keine Beschwerden bedeutet, und 100 bedeutet ‚so schlecht, wie man es sich vorstellen kann‘. Für diese Methode der

Datensammlung wurde Äquivalenz mit der 10 cm VAS gezeigt, die sonst als Papierversion verwendet wird (¹⁶Hollen, et al., 2013; ¹⁷Reips, et al., 2008; ¹⁸Cook, et al., 2004; ¹⁹Jamison, et al., 2002). Die VAS-Werte, die im elektronischen Tagebuch gesammelt wurden, wurden durch 10 geteilt und mit einer Dezimalstelle berichtet und reichen also von 0 (keine Beschwerden) bis zu 10 (so schlecht, wie man es sich vorstellen kann).

Im Dossier wird die VAS wie folgt dargestellt:

- VAS Symptom Gesamtscore: Veränderung von Baseline und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1.5 Punkte
- VAS Nasale Obstruktion: Veränderung von Baseline und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1.5 Punkte
- VAS Nasaler Ausfluss: Veränderung von Baseline und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1.5 Punkte
- VAS Schleim im Rachenraum: Veränderung von Baseline und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1.5 Punkte
- VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich: Veränderung von Baseline und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1.5 Punkte
- VAS Verlust des Geruchsinns: Veränderung von Baseline und Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1.5 Punkte

UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test)

Der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) ist ein validierter Kratz-Riechtest (⁷Zhao, et al., 2020). Er kann je nach korrekten Identifikationen Werte von 0 bis 40 annehmen. Er ist der am häufigsten verwendete Riechtest in der klinischen Routine (²⁰Wrobel, et al., 2004). Er wurde intensiv in Studien an 4.000 Probanden untersucht und ist ein Test, der die individuelle Fähigkeit misst, Gerüche ab einem bestimmten Schwellenwert wahrzunehmen. Der Test ist der Gold-Standard für Geruchsidentifizierung hinsichtlich seiner Reliabilität und Praktikabilität (²¹Doty, et al., 1989). Der Test enthält vier verschiedene, zehneitige Hefte mit insgesamt 40 Fragen (²²Doty, 2007). Auf jeder Seite gibt es einen unterschiedlichen Streifen, in den ein Geruch, eingebettet in eine Mikrokapsel, enthalten ist. Die Gerüche werden durch das Kratzen mit der Spitze eines Stifts standardisiert freigesetzt. Der Patient wurde gebeten, an der Stelle zu riechen und den passenden Geruch dann aus 4 Antwortmöglichkeiten auszuwählen. Ein Beispiel "Dieser Geruch riecht überwiegend nach: a) Schokolade; b) einer Banane; c) einer Zwiebel; oder d) einem Fruchtpunsch". Der Patient musste eine Wahl treffen; d.h., er musste eine der 4 Alternativen auswählen, auch wenn er keinen Geruch wahrgenommen hatte. Der Test wurde durch einen Arzt mit Hilfe eines begleitenden Antworthefts bewertet, entsprechend der Anzahl korrekter Antworten. Die theoretische maximale Anzahl korrekter Antworten betrug 40. Ein höherer Score weist auf einen besseren Geruchssinn hin. Der vom

Patienten erreichte Score wurde mit Scores in einer Datenbank, bestehend aus den Daten von 4000 Individuen mit uneingeschränktem Geruchssinn verglichen, um den absoluten Geruchssinn zu quantifizieren. Der Score gibt auch an, wie der Geruchssinn des Patienten im Vergleich zu seiner Altersgruppe und Geschlecht einzuordnen ist. Der UPSIT wurde nur in Zentren in Kanada, UK und der USA eingesetzt. Der Test wurde von medizinischem Fachpersonal zu Visite 2 (Randomisierung), und an nachfolgenden Visiten (Visiten 3, 5, 7, 9, 11, 13) bis einschließlich Visite 15 (Woche 52) oder vorzeitigem Studienende durchgeführt.

Im Dossier wird der UPSIT als Veränderung von Baseline dargestellt.

SNOT-22

Der Sino-nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) ist ein qualitativ hochwertiger und weit verbreiteter 22-Item umfassender Fragebogen zur Erfassung der spezifischen Symptome und der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis (²³Liu, et al., 2021). Er ist als Patient-Reported-Outcomes-Tool zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität validiert und steht in verschiedenen Sprachen zur Verfügung- Die 22 Items werden von den Patienten selbst ausgefüllt, basierend auf ihrer Erinnerung an ihre Symptome in den letzten 2 Wochen und auf einer 6-Punkte Likert Skala mit 0= kein Problem und 5=größtmögliches Problem gewertet, so dass der Gesamtscore Werte von 0 bis 110 annehmen kann, wobei eine höhere Punktzahl einen größeren Einfluss des Krankheitszustands auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten anzeigt. Aufgrund seiner einfachen Anwendbarkeit kann er auch in der klinischen Routine genutzt werden (²⁴Hopkins, et al., 2009). Der MCID für dieses Instrument liegt bei einer Veränderung des SNOT-22-Scores von ≥ 8.9 (²⁴Hopkins, et al., 2009). Da mit dem SNOT-22 Symptome der chronischen Rhinosinusitis und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten gemessen werden, ist dieser Endpunkt patientenrelevant.

Der SNOT-22 hat sich als zuverlässiges Messinstrument für erfolgreiche Septumchirurgie erwiesen (²⁵Buckland, et al., 2003). Er wird außerdem als geeigneter Fragebogen im Management der chronischen Rhinosinusitis (CRS) empfohlen (²⁶Morley, et al., 2006) und seine routinemäßige Verwendung wird als Instrument zur Bewertung der Ergebnisse bei Nasenpolypen empfohlen (²⁷Browne, et al., 2006).

In der Studie 205687 (SYNAPSE) wurde der SNOT-22 vom Patienten mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuchs bei Visite 2 (Randomisierung) und bei jeder nachfolgenden Visite bis zum Studienende oder vorzeitigem Studienabbruch ausgefüllt.

Im Dossier wird der SNOT-22 wie folgt dargestellt:

- Veränderung des SNOT-22 Gesamtscores im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des SNOT-22 Gesamtscores um ≥ 8.9 Punkte im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des SNOT-22 Gesamtscores um ≥ 16.5 Punkte im Vergleich zu Baseline

Nasenpolypenoperation & Reduktion von SCS

Im Dossier wird der Endpunkt zur Nasenpolypenoperation & Reduktion von SCS wie folgt dargestellt:

- Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS

Nasenpolypenoperation

Nasenpolypenoperationen sind stark invasive Eingriffe und damit per se patientenrelevant. Standard in der operativen Behandlung der Nasennebenhöhlen ist derzeit die endoskopische endonasale Chirurgie (Stuck, et al., 2018). Der Eingriff erfolgt in Allgemeinanästhesie als total intravenöse Anästhesie (TIVA) (Weber, 2015). Die überwiegende Mehrzahl der Eingriffe erfolgt über eine stationäre Behandlung. In 7–9% der Fälle muss mit stärkeren perioperativen Blutungen gerechnet werden. Es kommt zu 0.5–1 % schweren und 5–7% leichten operativen Komplikationen. Bei ambulanter Durchführung sinunasaler Operationen bei ausgewählten Patienten kam es zu einer ungeplanten stationären Aufnahme in 0.8–2.65% bzw. zu einer Inanspruchnahme des ärztlichen Notdienstes in 5%. Derart invasive Eingriffe sind per se patientenrelevant.

Bei jeder Visite wurde erfasst, ob der Patient sich einer tatsächlich dokumentierten Nasenpolypenoperation unterzogen hatte. Als Endpunkt im Rahmen dieser Studie war eine Nasenpolypenoperation definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (Polypektomie) führte. Die Erweiterung der Luftwege in die Nasennebenhöhle (z.B. Ballon-Sinuplastie) wurde in diesen Endpunkt nicht eingeschlossen. Maßnahmen, die an demselben Tag stattfanden, wurden als derselbe chirurgische Eingriff angesehen. Eine klinische Prüfung wurde vor der Entbindung der Behandlung durchgeführt, um alle Ereignisse zu identifizieren, die als Teil dieses Endpunktes angesehen werden konnten. Es wurde auch in die Studiendaten aufgenommen, ob ein Patient eine Sinuplastie erhalten hatte und/oder auf einen Termin für eine Nasenpolypenoperation wartete.

Im Dossier wird der Endpunkt zur Nasenpolypenoperation wie folgt dargestellt:

- Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation
- Jahresrate (Rate Ratio)

Reduktion von SCS

Ungefähr die Hälfte der Patienten (48%) in der Studie 205687 (SYNAPSE) hat in den 12 Monaten vor Studienbeginn orale Kortikosteroide (OCS) zur Behandlung der CRSwNP erhalten. Die langfristige Gabe systemisch wirksamer Steroide ist mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert (Volmer, et al., 2018). Hierzu gehören unter anderem

Osteoporose, Frakturen, Cushing-Syndrome, Diabetes, Hyperglykämie, Psychosen, Katarakt, Glaukom, Infektionen, gastrointestinale Blutungen, schlechte Wundheilung (³⁰Harish, et al., 2020). Sogar die kurzzeitige Gabe von systemischen Steroiden birgt die Gefahr einer Sepsis, einer venösen Thromboembolie und von Frakturen (³¹Bachert, et al., 2021). Zahlreiche Studien legen eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Erhaltungsdosis und Nebenwirkungsrate nahe (³²Chung, et al., 2020). So steigt das Risiko gegenüber keiner OCS-Gabe bei <5mg auf 1.48, bei 5-10 mg auf 2.19 und bei >10 mg auf 2.34. Des Weiteren ist auch die kumulierte Dosis relevant für das Risiko. Sie hängt direkt proportional mit schweren muskuloskelettalen und ophthalmologischen Komplikationen zusammen (²⁹Volmer, et al., 2018; ³³Klaustermeyer, et al., 2016).

Aus dem Geschilderten ergibt sich, dass jegliche Reduktion der OCS-Dosierung per se relevant für Patienten ist.

Die Anzahl von SCS-Zyklen sowie die Dosis und Dauer der Zyklen wurden in der Patientenakte dokumentiert. Die Dosis eines SCS-Zyklus entsprach der Standard-Dosis der SCS-Behandlung für Patienten mit CRSwNP. Im Rahmen der Studie wurden die Zyklen einer SCS-Behandlung mit einem Start- und Stopp-Datum von weniger als 7 Tagen als Dauermedikation angesehen und als ein Zyklus gezählt.

Im Dossier wird die Reduktion von SCS wie folgt dargestellt:

- Anteil der Patienten mit ≥ 1 Behandlung
- Zeit bis zur ersten Therapie mit SCS

Reduktion von Antibiotika

Im Rahmen des SoC war der Einsatz von Antibiotika erlaubt. Es wurden Art, Dosis und Dauer der Antibiotika-Behandlung erfasst.

Im Dossier wird der Anteil der Patienten mit ≥ 1 Antibiotika-Behandlung dargestellt.

Asthma Exazerbationen

Bei Patienten mit Asthma als Komorbidität wurden die Asthma Exazerbationen als zusätzlicher Endpunkt erhoben.

Exazerbationen sind Phasen einer progredienten Zunahme der Asthmasymptome und/oder Abnahme der Lungenfunktion [...], welche über das für den Patienten übliche Maß an Variabilität hinausgehen und welche einer Änderung bzw. Intensivierung der Therapie über mehrere Tage bedürfen. (³⁴BÄK, et al., 2020)

Eine klinisch signifikante Asthma Exazerbation war definiert als Verschlechterung des Asthmas, das SCS (i.v. oder oral) für mindestens 3 Tage oder eine einzelne i.m. Kortikosteroid-Dosis und/oder einen Besuch in der Notaufnahme und/oder einen Krankenhausaufenthalt wegen Asthma erforderte.

Im Dossier wird der Anteil der Asthma Patienten mit ≥ 1 klinisch signifikante Asthma Exazerbation dargestellt.

ACQ-5

Der ACQ-5 ist ein fünf Fragen umfassender Fragebogen, der als ein Maß für die Asthmakontrolle von Patienten entwickelt wurde (³⁵Juniper, et al., 1999; ³⁶Juniper, et al., 2005). Die Fragen sind so gestaltet, dass sie vom Patienten selbst ausgefüllt werden können. Abgefragt wird die Häufigkeit und/oder der Schweregrad der Symptome in der vergangenen Woche (nächtliches Erwachen aufgrund von Symptomen, Symptome beim Aufwachen am Morgen, Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten, Kurzatmigkeit und Keuchen). Die Skala der einzelnen Items reicht von 0-6, wobei 0 (keine Beeinträchtigung) dem besten Wert entspricht. Die Punktzahl für jede Frage wird gemittelt, um den ACQ-5-Score zu erhalten, der einen theoretischen Bereich von 0 bis 6 hat. Ein Wert von ≤ 0.75 bedeutet gut kontrolliertes Asthma und ein Wert von ≥ 1.5 bedeutet unzureichend kontrolliertes Asthma (³⁷Juniper, et al., 2006). Die allgemein akzeptierte MCID für dieses Instrument ist eine Abnahme um ≥ 0.5 des Gesamtscores (³⁶Juniper, et al., 2005). Der ACQ-5 bietet die Möglichkeit zur Überprüfung der Asthmakontrolle im klinischen Alltag (³⁴BÄK, et al., 2020). Da die Asthmakontrolle etwas über den Gesundheitszustand aussagt, ist dieser Endpunkt patientenrelevant.

Der ACQ-5 wurde vom Patienten mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuchs bei Visite 2 (Randomisierung) und bei jeder nachfolgenden Visite bis Woche 52 oder vorzeitigem Studienabbruch ausgefüllt.

Im Dossier wird der ACQ-5 für alle Patienten mit Asthma wie folgt dargestellt:

- Veränderung des ACQ-5 Gesamtscores im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des ACQ-5 Gesamtscores um ≥ 0.5 Punkte im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des ACQ-5 Gesamtscores um ≥ 0.9 Punkte im Vergleich zu Baseline

SF-36

Der SF-36 ist ein in der Nutzenbewertung etabliertes generisches Instrument. Der SF-36 Version 2 (v2) ist ein kurzer Fragebogen bestehend aus 36 Items, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) in einer Vielzahl von Situationen erfasst (³⁸Ware Jr, et al., 1992; ³⁹Ware Jr, 2000). Der SF-36 v2 erfasst 8 Gesundheitsdomänen:

- 1) Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten aufgrund von Gesundheitsproblemen (körperliche Funktionsfähigkeit);
- 2) Einschränkungen bei sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen (soziale Funktionsfähigkeit);

- 3) Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aufgrund von körperlichen Gesundheitsproblemen (körperliche Rollenfunktion);
- 4) körperliche Schmerzen;
- 5) allgemeine psychische Gesundheit (psychisches Wohlbefinden);
- 6) Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aufgrund von emotionalen Problemen (emotionale Rollenfunktion);
- 7) Energie und Müdigkeit (Vitalität);
- 8) allgemeine Gesundheitswahrnehmung.

Der SF-36 v2 hat außerdem zwei Summenscores: Der mentale Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS).

Die Gesundheitsdomänen werden auf einer Skala von 0-100 bewertet, wobei höhere Punktzahlen einen besseren Gesundheitszustand anzeigen.

Der SF-36 wurde bei Visite 2 (Randomisierung), bei nachfolgenden Visiten (Visite 3, 5, 7, 9, 11, 13) bis einschließlich Visite 15 (Woche 52) und bei jeder Visite während der Nachbeobachtung ohne Behandlung oder bis zum vorzeitigen Ausscheiden ausgefüllt.

Im Dossier wird der SF-36 wie folgt dargestellt:

- Veränderung des SF-36 PCS im Vergleich zu Baseline
- Veränderung des SF-36 MCS im Vergleich zu Baseline
- Veränderung der SF-36 Gesundheitsdomänen im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS um ≥ 9.4 Punkte im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS um ≥ 9.6 Punkte im Vergleich zu Baseline

Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Questionnaire – Allgemeine Gesundheit

Der WPAI-Fragebogen ist ein Instrument, um Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten zu messen (⁴⁰Reilly, et al., 1993;⁴¹Reilly, 2021). Er misst die Auswirkung von gesundheitlichen Problemen auf die Fähigkeit zu arbeiten und Alltagsaktivitäten zu bewältigen. Der WPAI - Allgemeine Gesundheit konnte selbstständig oder durch einen Interviewer durchgeführt werden und bestand aus 6 Fragen, die Abwesenheitszeiten, Zeiten der Anwesenheit (verminderte Effizienz bei der Arbeit), Verlust an Produktivität insgesamt (Abwesenheitszeiten plus Zeiten der Anwesenheit), und eine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten erfassten. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Verschlechterung angegeben (0 bis 100%), wobei eine höhere Prozentzahl eine stärkere Verringerung der Produktivität und der täglichen Aktivitäten anzeigt. (⁴⁰Reilly, et al., 1993). In die Validierungsstudie waren auch Patienten mit Rhinosinusitis inkludiert. Der WPAI - Allgemeine Gesundheit wurde von den Patienten im elektronischen Tagebuch zu Visite 2 (Randomisierung) ausgefüllt und dann zu jeder nachfolgenden Visite bis zum regulären Studienende oder einem vorzeitigen Studienabbruch. Die mit dem WPAI gemessene Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten durch die vorliegende Erkrankung oder deren Symptome ist in höchstem Maße patientenrelevant

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- Veränderung im Vergleich zu Baseline des WPAI zu Woche 32 (versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit, Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit, Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit, Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)

Sicherheit

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Dabei gibt es für die unerwünschten Ereignisse, basierend auf der Schwere, den Ursachen, sowie den Folgen der Ereignisse, eine Vielzahl an Kategorisierungen. Die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse, die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind, werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für diese Endpunkte wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung der unerwünschten Ereignisse, sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.14 beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

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

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

Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die Studie 205687 (SYNAPSE) ist die einzige zulassungsrelevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Eine Meta-Analyse wurde deshalb nicht durchgeführt.

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.

Im Analyseplan der Studie 205687 (SYNAPSE) (⁴²GSK, 2020) wurden Sensitivitätsanalysen geplant und für den Studienbericht (⁴³GSK, 2020) durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse und den Effekt von fehlenden Werten („missing data“) zu untersuchen.

Sensitivitätsanalysen zu den ko-primären Endpunkten Nasenpolypenscore und VAS Nasale Obstruktion:

In der primären Analyse wurde den Patienten, die sich einer Nasenpolypenoperation unterzogen, der schlechteste beobachtete Wert vor der Operation zugewiesen. Patienten mit fehlenden Daten („missing values“) wurde der schlechteste beobachtete Wert vor dem Studienabbruch oder dem fehlenden Besuch zugeordnet.

Es wurden zwei Sensitivitätsanalysen mit alternativen Imputationsmethoden durchgeführt:

1. Patienten, die sich einer Nasenpolypenoperation unterzogen, erhielten den schlechtesten beobachteten Wert vor der Operation, und Patienten mit fehlenden Daten erhielten den schlechtmöglichsten Wert unter allen Patienten.

2. Patienten, die sich einer Nasenpolypenoperation unterzogen und/oder fehlende Daten hatten, erhielten den schlechtmöglichen Wert unter allen Patienten.

In beiden Sensitivitätsanalysen ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Mepolizumab.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

A priori definierte Subgruppenanalysen:

Es wurden Subgruppenanalysen für die ko-primären Endpunkte Nasenpolypenscore und VAS Nasale Obstruktion durchgeführt.

Die folgenden Subgruppenkategorien wurden hierbei a priori definiert:

- Alter (18-<40 Jahre; 40-64 Jahre; \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Ethnie (schwarz oder afroamerikanisch; weiß; asiatisch; andere)
- Region (Europa, USA; Rest der Welt)
- Asthma (bestehende Asthmaerkrankung ja, nein)
- Analgetikaintoleranz (AERD, aspirin exacerbated respiratory disease; ja, nein)
- Anzahl vorheriger Nasenpolypenoperationen: (1, 2, >2)
- Baseline Eosinophile (GI/L) ≤ 0.3 , >0.3 to ≤ 0.5 , >0.5 to ≤ 0.7 , >0.7

Außerdem wurde eine Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten, die SCS erhalten mit der Subgruppenkategorie Asthma ja, nein durchgeführt

Post-Hoc definierte Subgruppenanalysen

Zusätzlich zu den für die Studie durchgeführten Subgruppenanalysen wurden für das vorliegende Dossier folgende Subgruppen definiert und Analysen für alle relevanten Endpunkte durchgeführt:

- Alter (18-<40 Jahre; 40-64 Jahre; \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Region (Europa, USA; Rest der Welt)
- AERD (ja, nein)
- Anzahl vorheriger Nasenpolypenoperationen: (1, 2, >2)

- Nasenpolypenscore zu Baseline (<5 , ≥ 5 , entspricht dem Median zu Baseline)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

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

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

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

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

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

Zur Einordnung der vorliegenden Ergebnisse in die aktuelle Versorgungslandschaft wurde im Folgenden geprüft, ob die Durchführung eines indirekten Vergleichs von Mepolizumab und Dupilumab als vergleichbares Arzneimittel in der vorliegenden Indikation möglich ist. Dupilumab wurde 2020 vom G-BA mit einem Zusatznutzen bewertet. (44G-BA, 2020). Da es keine direkt vergleichenden Studien mit diesen Arzneimitteln gibt, wurde diese Möglichkeit untersucht.

Zur Identifikation in Frage kommender Studien wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (45VeriTech, 2020). Es wurden insgesamt 2 Studien mit Dupilumab identifiziert, die einen indirekten Vergleich mit Adjustierung über den Brückenkomparator Placebo ermöglichen könnten.

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

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

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

Für Dupilumab wurden die beiden Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52, die auch die Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzen durch den G-BA gebildet haben, identifiziert. Diese beiden Studien waren doppelblinde RCTs, die Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) im Vergleich zu INCS + Placebo untersucht haben. Beide Studien könnten damit theoretisch für einen adjustierten indirekten Vergleich mit den Daten zu Mepolizumab aus der Studie 205687 (SYNAPSE) geeignet sein.

Voraussetzung dafür ist eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien SINUS-24 und SINUS-52 mit der Studie 205687 (SYNAPSE) und der jeweils untersuchten Patienten. Diese Voraussetzungen wurden im Rahmen eines Berichts zur Machbarkeit eines indirekten Vergleichs ausführlich untersucht. (⁴⁶GSK, 2021). Die Voraussetzungen wurden nicht erfüllt, weshalb ein indirekter Vergleich nicht durchführbar war. Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe, die die Nicht-Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs aufzeigen, dargelegt.

Es wurden Unterschiede zwischen den Studien SINUS-24 und SINUS-52, wie auch im Vergleich zur Studie 205687 (SYNAPSE) festgestellt. Diese betreffen die Studiendauer, Patientenpopulation, Schwere der Erkrankung und die Operationalisierung von relevanten Endpunkten. Deren mögliche Auswirkungen auf die Behandlungseffekte und die Möglichkeit diese durch die Adjustierung des indirekten Vergleichs auszugleichen, auch durch die Verwendung einer angepassten Population aus der Studie 205687 (SYNAPSE), für die patientenindividuelle Daten vorliegen, wurde untersucht.

Folgende Unterschiede im Studiendesign und bei den eingeschlossenen Patienten lagen vor:

Unterschiede bei den Patientenpopulationen zeigten sich bei der Region, sowohl zwischen den beiden Studien SINUS-24 und SINUS-52, im Anteil der Patienten aus der Europäischen Union (66% vs 20%), wie auch im Vergleich zur Studie 205687 (SYNAPSE) (42%). Bei den Begleiterkrankungen, insbesondere bei Asthma, liegt in der Studie 205687 (SYNAPSE) ein höherer Anteil (71%) als in den beiden anderen Studien (58% bis 60%) vor. In Anbetracht der Tatsache, dass die Subgruppenergebnisse der Studien 205687 (SYNAPSE), SINUS 24 und SINUS 52 alle einen numerisch überlegenen Behandlungseffekt bei der Veränderung des Nasenpolypenscores bei Asthmapatienten zeigen, könnte dieser Unterschied die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs möglicherweise verzerren. Der Anteil der weiblichen Patienten war in den Studien SINUS 24 und SINUS 52 (43% und 38%) höher als in der Studie 205687 (35%). Da sich in den Subgruppenergebnissen der Studien 205687 (SYNAPSE), SINUS 24 und SINUS 52 eine numerisch größere Verbesserung des Nasenpolypenscores bei Frauen zeigt, könnte dieser Unterschied zwischen den Studien die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs möglicherweise beeinflussen.

Patienten in der Studie 205687 (SYNAPSE) waren schwerer erkrankt, was sich in verschiedenen Parametern zeigt. In der Krankheitsgeschichte hatten alle Patienten der Studie 205687 (SYNAPSE) mindestens eine, mehrheitlich mehrere Nasenpolypenoperationen, während in den SINUS Studien nur 72% und 58% der Patienten mindestens eine Nasenpolypenoperation hatten. Auch lagen die Operationen in der Studie 205687 (SYNAPSE)

im Mittel deutlich kürzer zurück: 4 Jahre im Vergleich zu 6 bzw. 8 Jahren. Die Subgruppenergebnisse der Studie 205687 (SYNAPSE) deuten darauf hin, dass die Verbesserung des Nasenpolypenscores bei Patienten mit einer früheren Nasenpolypenoperation stärker ausgeprägt ist, als bei Patienten mit zwei oder mehr früheren Nasenpolypenoperationen, was bei einem indirekten Vergleich zu möglichen Verzerrungen führen könnte. Ebenso zeigten Patienten der Studie 205687 (SYNAPSE) mit 64 Punkten einen deutlich höheren SNOT-22 Durchschnittswert zu Baseline, der in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 bei 49 und 52 Punkten lag und einen höheren Mittelwert des VAS für die Gesamt-Symptome von 9.1 im Vergleich zu 7.7 und 8.0. Außerdem wurden wichtige Symptome der CRSwNP, wie zum Beispiel die nasale Obstruktion oder der Verlust des Geruchsinns, unterschiedlich erfasst, so dass für mögliche Unterschiede in diesen Parametern folglich auch keine Adjustierung erfolgen könnte.

Auch bei der Auswertung der möglichen Endpunkte Nasenpolypenscore, SNOT-22 und Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation, gab es systematische Unterschiede zwischen der Studie 205687 (SYNAPSE) und den Studien SINUS-24 und SINUS-52. So wurden in der Studie 205687 (SYNAPSE) für den Nasenpolypenscore und den SNOT-22 auch Werte nach Einnahme von SCS einbezogen, während in den SINUS-Studien für diese Zeitpunkte die schlechtesten Werte nach Baseline vor oder während der Einnahme von SCS herangezogen wurde. Für die Zeit bis zur Nasenpolypenoperation wurden in der Studie 205687 (SYNAPSE) nur tatsächliche Operationen als Ereignis betrachtet, während in den SINUS Studien sowohl tatsächliche als auch geplante Operationen als Ereignis betrachtet wurden.

Insgesamt kommt der Bericht zur Machbarkeit eines indirekten Vergleichs mit den Studien 205687 (SYNAPSE) mit Mepolizumab, sowie SINUS-24 und SINUS-52 mit Dupilumab zu dem Schluss, dass in die Studie 205687 (SYNAPSE) Patienten mit einer schwereren und potenziell refraktären Erkrankung eingeschlossen wurden als in die Studien SINUS-24 und SINUS-52 und wichtige Endpunkte unterschiedlich operationalisiert wurden.

Aufgrund der vorliegenden Unterschiede zwischen den Studien und ihren Patienten könnten in einem möglichen adjustierten indirekten Vergleich nicht alle potenziellen Einflussfaktoren ausreichend berücksichtigt werden. Außerdem muss beachtet werden, dass neben den beobachteten auch nicht beobachtbare Effektmodifikationen vorliegen können, für die ein indirekter Vergleich nicht adjustiert werden kann. Daher ist es nicht möglich einen indirekten Vergleich zwischen Mepolizumab und Dupilumab durchzuführen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
205687 (2020N42769800) (SYNAPSE)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen + 24 Wochen	Mepolizumab 100 mg s.c., Placebo s.c.
MPP111782 (2015N226830_01)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Mepolizumab 750 mg i.v., Placebo i.v.

i.v.=intra venös; s.c.=subkutan

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

05.10.2021

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MPP111782 (2015N226830_01)	Intervention entspricht nicht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht

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.

Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien für den indirekten Vergleich wurde am 05.10.2021 in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Die Suche in MEDLINE und EMBASE erfolgte mit einem validierten RCT-Filter. Es wurde keine Einschränkung der Sprache oder des Zeitsegmentes vorgenommen. Die vollständigen Suchstrategien sind inklusive der Trefferzahl in Anhang 4-A dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 147 Zitationen (21 in MEDLINE, 96 in Embase und 30 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 36 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Selektion relevanter Studien

Die nach Deduplikation verbliebenen 111 Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden anhand von vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Prüfern unabhängig voneinander selektiert. Alle Publikationen, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden ausgeschlossen (n = 100). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 11), wurden im Volltext anhand der prädefinierten Kriterien von zwei Prüfern unabhängig voneinander auf Relevanz geprüft. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen. Insgesamt wurde ein Treffer als relevant eingestuft. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 1 Studie, die für den direkten Vergleich identifiziert wurde. Der vollständige Screening-Prozess ist im PRISMA-Fluss-Diagramm in Abbildung 4-2 dargestellt.

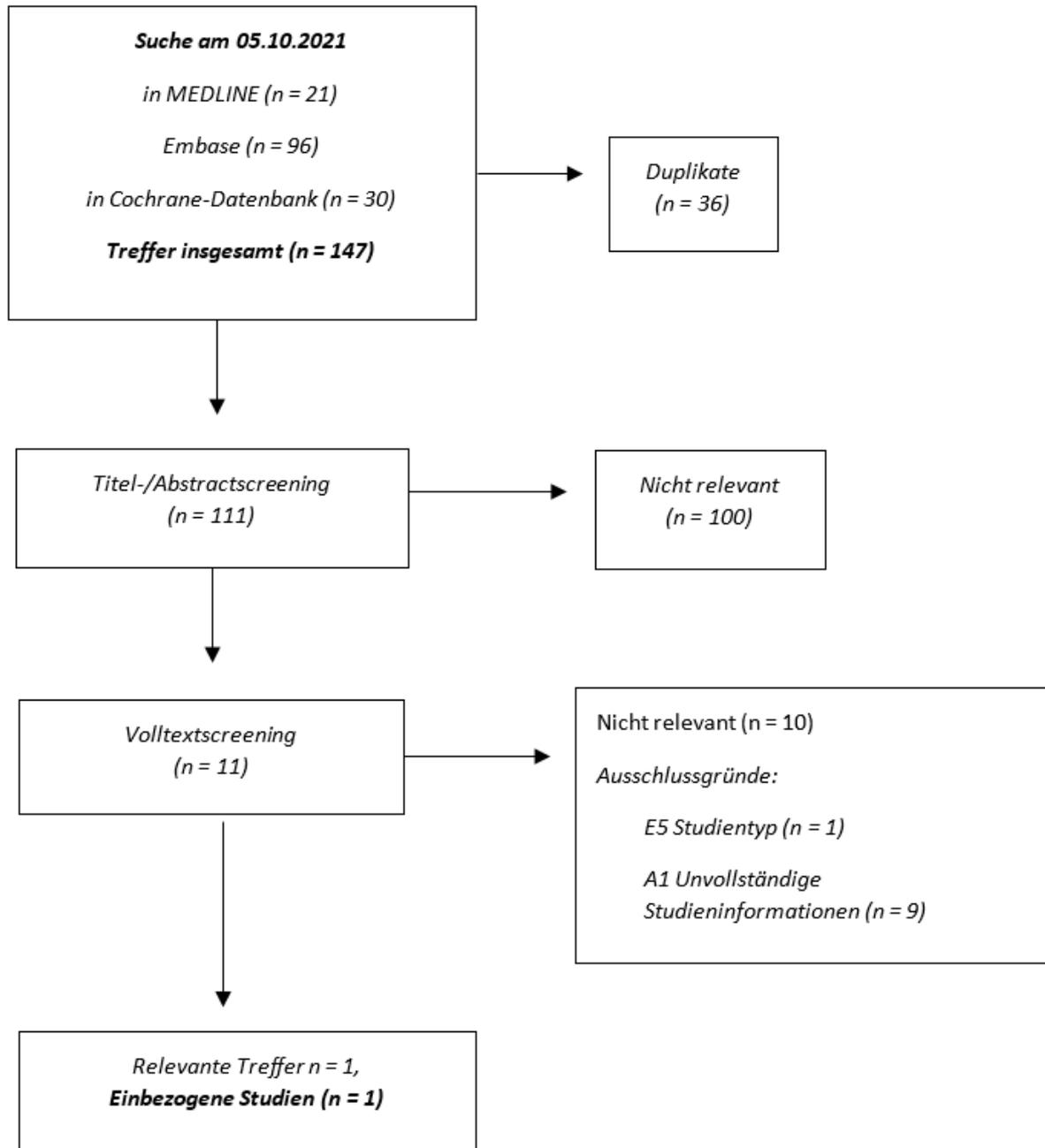


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studie 205687 (SYNAPSE)	ClinicalTrials.gov NCT03085797 (⁴⁷ ClinicalTrials.gov, 2017) EUCTR EudraCT 2016-004255-70-DE (⁴⁸ EUCTR, 2017) WHO ICTRP NCT03085797 (⁴⁹ ICTRP, 2017) EudraCT 2016-004255-70-DE (⁵⁰ ICTRP, 2017) AMIce EudraCT 2016-004255-70 (⁵¹ GSK, 2020)	Ja	Ja (⁵² Han, et al., 2021)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Studienregisterrecherche zur Identifizierung von direkt vergleichenden Studien erfolgte am 05. Oktober 2021 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und AMIce sowie dem Internetportal der EMA. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Insgesamt wurde über die Studienregisterrecherche 1 relevante Studie für einen direkten Vergleich identifiziert, die in den Studienregistern gelistet ist. Die Suche in AMIce ergab einen relevanten Treffer für einen Ergebnisbericht klinischer Prüfungen für die in den

Studienregistern identifizierte relevante Studie. Auf der Internetseite der EMA wurden keine relevanten Treffer identifiziert. Es ergibt sich eine Trefferzahl von insgesamt 5 Einträgen für 1 Studie.

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

05.10.2021

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

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

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

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

Die Suche nach direkt vergleichenden Studien in der für diese Bewertung relevanten Indikation auf der Website des G-BA ergab keine relevanten Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 Stand der Informationen ist der 05. Oktober 2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Studie 205687 (SYNA PSE)	ja	ja	nein	ja (⁴³ GSK, 2020)	ja (⁴⁷ Clinical Trials.gov, 2017; ⁴⁸ E UCTR, 2017; ⁴⁹ IC TRP, 2017; ⁵⁰ IC TRP, 2017) (⁵¹ GSK, 2020)	ja (⁵² Han, et al., 2021)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie 205687 (SYNAPSE)	RCT, doppelblind, Parallelgruppen, Phase III	Erwachsene (≥18 Jahre), bilaterale NPs, diagnostiziert durch Endoskopie oder CT-Scan mit rezidivierender CRSwNP. Patienten hatten: <ul style="list-style-type: none"> • mindestens eine Nasenpolypenoperation in den letzten 10 Jahren • rezidivierende NP trotz SoC • Bedarf für weitere Nasenpolypenoperation zum Zeitpunkt des Einschlusses 	Interventionsgruppe: Mepolizumab + SoC (n=206) Kontrollgruppe: Placebo + SoC (n=201)	Run-in: 4 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Nachbeobachtungsphase: 24 Wochen Es wurde keine Interimsanalyse durchgeführt	86 Zentren in 11 Ländern: USA, Argentinien, Deutschland, Russland, UK, Kanada, Schweden, Australien, Korea, Rumänien, Niederlande 25 Mai 2017 – 11. Dez. 2019	Ko-Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des endoskopischen Nasenpolypenscores in Woche 52 im Vergleich zu Baseline. • Veränderung des mittleren VAS-Scores für die nasale Obstruktion in den 4 Wochen vor Woche 52 im Vergleich zu Baseline. Sekundäre & weitere Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Nasenpolypenoperation • Symptom Gesamt Score • SNOT-22 • Erhalt von SCS/Antibiotika • Einzelsymptome (VAS): nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich, Verlust des Geruchsinns • UPSIT • SF-36 • WPAI • Sicherheit

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mepolizumab	Kontrolle	SoC
Studie 205687 (SYNAPSE)	Mepolizumab 100 mg/ml, s.c. Injektion alle 4 Wochen + SoC	Placebo s.c. Injektion alle 4 Wochen + SoC	Alle Teilnehmer erhielten während der gesamten Studie (Run-in-, Behandlungs- und Nachbehandlungsphase) SoC für CRSwNP, die aus täglicher INCS-Gabe (Mometasonfuroat) und, falls erforderlich, einer Nasendusche mit Kochsalzlösung, gelegentlichen Kurzbehandlungen mit hochdosierten OCS und/oder Antibiotika bestand.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie 205687 (SYNAPSE) Gruppe	Kontrolle N=201	Mepolizumab N=206	Gesamt N=407
Geschlecht, n (%*)			
männlich	125 (62)	139 (67)	264 (65)
weiblich	76 (38)	67 (33)	143 (35)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	48.9 (12.46)	48.6 (13.55)	48.8 (13.01)
Min/Max	20 / 82	18 / 79	18 / 82
Altersgruppe (Jahre), n (%*)			
18 - <40	52 (26)	64 (31)	116 (29)
40 - <65	122 (61)	113 (55)	235 (58)
≥65	27 (13)	29 (14)	56 (14)
Ethnie			
Weiß/Kaukasisch/Europäisch	183 (91)	190 (92)	373 (92)
Asiatisch: Ost-Asiatisch	7 (3)	6 (3)	13 (3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	4 (2)	5 (2)	9 (2)
Weiß: Arabisch/Nordafrikanisch	4 (2)	2 (<1)	6 (1)
Asiatisch: Zentral-, südasiatisch	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Asiatisch: Süd/ostasiatisch	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Verschiedene	1 (<1)	0	1 (<1)
BMI (kg/m²)			
Mittelwert (SD)	28.174 (5.458)	28.153 (5.268)	28.164 (5.356)
Min/Max	17.34 / 49.29	18.59 / 44.71	17.34 / 49.29

Studie 205687 (SYNAPSE) Gruppe	Kontrolle N=201	Mepolizumab N=206	Gesamt N=407
Dauer der CRSwNP, n (%*)			
<1 Jahr	4 (2)	0	4 (<1)
≥1 - <5 Jahre	35 (17)	47 (23)	82 (20)
≥5 - <10 Jahre	61 (30)	60 (29)	121 (30)
≥10 - <15 Jahre	40 (20)	42 (20)	82 (20)
≥15 - <20 Jahre	35 (17)	27 (13)	62 (15)
≥20 - <25 Jahre	13 (6)	11 (5)	24 (6)
≥25 Jahre	13 (6)	19 (9)	32 (8)
Dauer der CRSwNP (Jahre)			
Mittelwert (SD)	11.46 (8.273)	11.36 (8.522)	11.41 (8.390)
Median	10.0	9.0	9.50
Min/Max	0.6 / 48.0	1.0 / 42.0	0.6 / 48.0
Anzahl der früheren Nasenpolypenoperationen in den letzten 10 Jahren, n (%*)			
0	0	0	0
1	81 (40)	108 (52)	189 (46)
2	47 (23)	47 (23)	94 (23)
3	35 (17)	27 (13)	62 (15)
4	12 (6)	13 (6)	25 (6)
5	15 (7)	4 (2)	19 (5)
>5	11 (5)	7 (3)	18 (4)
Anzahl der OCS-Gaben für CRSwNP in den letzten 12 Monaten, n (%*)			
0	110 (55)	100 (49)	210 (52)
1	47 (23)	64 (31)	111 (27)
2	18 (9)	17 (8)	35 (9)
>2	26 (13)	25 (12)	51 (13)
Nasenpolypenscore (Baseline)^a			
Mittelwert (SD)	5.6 (1.41)	5.4 (1.17)	5.5 (1.29)
Median	6.0	5.0	5.0
Min/Max	0 / 8	2 / 8	0 / 8
VAS Nasale Obstruktion (Baseline)^a			
Mittelwert (SD)	9.02 (0.828)	8.92 (0.832)	8.97 (0.830)
Median	9.14	9.01	9.10
Min/Max	5.31 / 10.0	6.54 / 10.0	5.31 / 10.0
VAS Symptom Gesamtscore (Baseline)^a			
Mittelwert (SD)	9.10 (0.721)	9.04 (0.766)	9.07 (0.744)
Median	9.20	9.12	9.17
Min/Max	7.21 / 10.0	7.17 / 10.0	7.17 / 10.0

Studie 205687 (SYNAPSE) Gruppe	Kontrolle N=201	Mepolizumab N=206	Gesamt N=407
SNOT-22 Score (Baseline)^b			
Mittelwert (SD)	64.4 (19.04)	63.7 (17.64)	64.1 (18.32)
Median	64.0	64.0	64.0
Min/Max	19 / 110	17 / 105	17 / 110
%*: Bei den Prozentangaben wurde auf maximal 2 Stellen hinter dem Komma gerundet, so dass die Gesamtsumme von 100% abweichen kann. Das Alter wurde bestimmt ab dem Datum des Screenings, ausgehend vom Geburtsjahr und kalkuliert auf Basis des 30. Juni. a. Höhere Scores deuten auf eine schwerere Erkrankung hin. b. Höhere Scores bedeuten eine schlechtere Lebensqualität. Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 15, 16, 17)			

Tabelle 4-11: Zusammenfassung der Anamnese - Asthma-Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Screening – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie 205687 (SYNAPSE) Gruppe	Kontrolle N=201	Mepolizumab N=206	Gesamt N=407
Anzahl der Patienten mit Asthma	149	140	289
Gesamtanzahl Asthma-Exazerbationen, n (%)^a			
0	127 (85)	104 (74)	231 (80)
1	12 (8)	23 (16)	35 (12)
2	6 (4)	5 (4)	11 (4)
3	0	5 (4)	5 (2)
≥4	4 (3)	3 (2)	7 (2)
Gesamtanzahl Asthma-Exazerbationen behandelt mit SCS, aber ohne Hospitalisierung/Notaufnahme, n (%)^a			
0			
1	131 (88)	112 (80)	243 (84)
2	10 (7)	18 (13)	28 (10)
3	4 (3)	5 (4)	9 (3)
≥4	1 (<1)	4 (3)	5 (2)
	3 (2)	1 (<1)	4 (1)
Asthma Exazerbationen, die Aufnahme in der Notaufnahme erforderten, aber keine Hospitalisierung, n (%)^a			
0	144 (97)	133 (95)	277 (96)
1	4 (3)	4 (3)	8 (3)
2	0	0	0
3	1 (<1)	2 (1)	3 (1)
≥4	0	1 (<1)	1 (<1)

Studie 205687 (SYNAPSE) Gruppe	Kontrolle N=201	Mepolizumab N=206	Gesamt N=407
Asthma Exazerbationen, die eine Hospitalisierung ohne intensivmedizinische Betreuung erforderten, n (%)^a			
0	147 (99)	138 (99)	285 (99)
1	2 (1)	1 (<1)	3 (1)
2	0	1 (<1)	1 (<1)
Asthma Exazerbationen, die eine intensivmedizinische Betreuung nötig machten, n (%)^a			
0	149 (100)	139 (>99)	288 (>99)
1	0	1 (<1)	1 (<1)
a: Der Nenner des Prozentsatzes ist die Anzahl der Teilnehmer mit Asthma. Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 18)			

Tabelle 4-12: Analgetika Gebrauch mit Start vor der Behandlungsphase nach AERD Status, ITT-Population

Studie 205687 (SYNAPSE) Gruppe	Kontrolle N=201	Mepolizumab N=206	Gesamt N=407
AERD: ja			
n	63	45	108
Analgetika vor Behandlungsphase, n (%)			
ASS	3 (5)	1 (2)	4
Celecoxib	0	1 (2)	1
Ibuprofen	0	1 (2)	1
AERD: nein			
n	138	161	299
Analgetika vor Behandlungsphase, n (%)			
ASS	7 (5)	8 (5)	15
Ibuprofen	7 (5)	2 (1)	9
Diclofenac	1 (<1)	1 (<1)	2
Aceclofenac	0	1 (<1)	1
Brufen (Ibuprofen)	1 (<1)	0	1
Codeinphosphat + Ibuprofen	1 (<1)	0	1
Diclofenac-Kalium	0	1 (<1)	1
Ketoprofen	1 (<1)	0	1

Studie 205687 (SYNAPSE) Gruppe	Kontrolle N=201	Mepolizumab N=206	Gesamt N=407
AERD: ja			
Quelle: (⁵³ GSK, 2021)			

Tabelle 4-13: Analgetika Gebrauch mit Start während der Behandlungsphase nach AERD Status, ITT-Population

Studie 205687 (SYNAPSE) Gruppe	Kontrolle N=201	Mepolizumab N=206	Gesamt N=407
AERD: ja			
n	63	45	108
Analgetika während der Behandlungsphase, n (%)			
Ibuprofen	3 (5)	2 (4)	5
Aceclofenac	1 (2)	1 (2)	2
ASS	2 (3)	0	2
Diclofenac	1 (2)	1 (2)	2
Ketorolac-Trometamol	0	2 (4)	2
Arginin + Ibuprofen	1 (2)	0	1
Diclofenac-Kalium	1 (2)	0	1
Diclofenac-Natrium	1 (2)	0	1
Ibuprofen-Lysinat	0	1 (2)	1
Ketoprofen	0	1 (2)	1
Ketorolac	1 (2)	0	1
AERD: nein			
n	138	161	299
Analgetika während der Behandlungsphase, n (%)			
Ibuprofen	24 (17)	19 (12)	43
ASS	5 (4)	9 (6)	14
Diclofenac	7 (5)	6 (4)	13
Ibuprofen + Pseudoephedrinhydrochlorid	4 (3)	0	4
Ketorolac-Trometamol	2 (1)	2 (1)	4
Meloxicam	2 (1)	2 (1)	4
Naproxen	2 (1)	1 (<1)	3
ASS + Coffein + Paracetamol	0	2 (1)	2
Brufen (Ibuprofen)	1 (<1)	1 (<1)	2

Coldrex (ASS + Coffein + Paracetamol + Phenylephrinhydrochlorid + Terpinhydrat)	1 (<1)	1 (<1)	2
Ketoprofen	2 (1)	0	2
Aceclofenac	0	1 (<1)	1
Bromfenac-Natrium	0	1 (<1)	1
Celecoxib	0	1 (<1)	1
Codeinphosphat + Ibuprofen	1 (<1)	0	1
Codein + Ibuprofen	1 (<1)	0	1
Diclofenac-Natrium	1 (<1)	0	1
Diclofenac + Paracetamol	1 (<1)	0	1
Flurbiprofen	1 (<1)	0	1
Ibuprofen-Lysinat	1 (<1)	0	1
Lornoxicam	1 (<1)	0	1
Maxigesic (Ibuprofen + Paracetamol)	1 (<1)	0	1
Nise (Nimesulid)	1 (<1)	0	1
Phenylbutazon	0	1 (<1)	1
Salicylsäure	0	1 (<1)	1
Quelle: (⁵³ GSK, 2021)			

In der Tabelle zum Analgetika Gebrauch mit Start vor der Behandlungsphase nach AERD Status ist nur die Medikation erfasst, die vor dem Start der Studienbehandlung gegeben wurde, in der Tabelle zum Analgetika Gebrauch während der Studie nach AERD Status ist hingegen jegliche Medikation erfasst, die während der Behandlungsphase gegeben wurde.

Unter Mepolizumab erhielten nur 9 der 45 Patienten mit AERD (20,0%), in der Kontrollgruppe 12 der 63 Patienten mit AERD (19,0%), während der 52 Wochen Studiendauer Arzneimittel aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) (⁵⁴GSK, 2021). 80,0% der Patienten mit AERD unter Mepolizumab, 81% der Patienten mit AERD in der Placebogruppe, erhielten während des Studienzeitraumes keinerlei Arzneimittel aus der Gruppe der NSAIDs.

Einer der 9 Patienten unter Mepolizumab und vier der 12 Patienten in der Kontrollgruppe erhielten niedrigdosiert Acetylsalicylsäure (ASS) im Rahmen der ASS-Desaktivierung. Der Patient unter ASS-Desaktivierung unter Mepolizumab hat darüber hinaus an 5 verschiedenen Tagen aufgrund von Kopfschmerzen und einmal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wegen einer Fußverletzung Ibuprofen eingenommen (⁵⁴GSK, 2021).

Von den 8 Patienten unter Mepolizumab ohne ASS-Desaktivierung nahmen 6 Patienten die Analgetika lediglich kurzzeitig zur Behandlung verschiedenster Schmerzen ein, und zwar 1 Patient an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, 4 Patienten an zwei unterschiedlichen Tagen

und 1 Patient an drei unterschiedlichen Tagen. Lediglich 2 der 8 Patienten unter Mepolizumab ohne ASS-Desaktivierung nahmen dauerhaft NSAIDs ein, und zwar 1 Patient Ibuprofen aufgrund von Kopfschmerzen und weiteren Schmerzen und 1 Patient Celecoxib aufgrund von nicht näher spezifiziertem Schmerzen (⁵⁴GSK, 2021).

Von den 8 Patienten in der Kontrollgruppe ohne ASS-Desaktivierung nahmen alle Patienten lediglich kurzzeitig Analgetika zur Behandlung verschiedenster Schmerzen ein, und zwar 6 Patienten an zwei verschiedenen Tagen, ein Patient an drei verschiedenen Tagen und ein Patient an vier verschiedenen Tagen und einmal an 11 aufeinanderfolgenden Tagen (⁵⁴GSK, 2021).

Insgesamt erhielten also lediglich 2 der 406 Patienten der Studie 205687 (SYNAPSE) langfristig Analgetika aus der Gruppe der NSAIDs, ein Patient Celecoxib und ein Patient Ibuprofen (⁵⁴GSK, 2021). Celecoxib ist der einzige auf dem Markt befindliche Vertreter der selektiven COX-2-Inhibitoren, die bei Patienten mit AERD gut vertragen werden (⁵⁵Bochenek, et al., 2013; ⁵⁶Cook, et al., 2016). Des Weiteren, auch wenn die Dokumentation bei diesem Patienten über den ganzen Studienzeitraum erfolgt ist, war die Gabe lediglich als Bedarfsmedikation angesetzt. Auch bei dem Patienten, mit der über den ganzen Studienzeitraum dokumentierten Gabe von Ibuprofen, handelte es sich lediglich um eine Bedarfsmedikation. Obwohl Ibuprofen als starker selektiver COX-1-Inhibitor bekannt ist, hat dieser eine Patient das Ibuprofen offensichtlich gut vertragen, denn die Bedarfsmedikation wurde bereits seit 7.740 Tagen vor Studienbeginn durchgeführt, also seit 1998 angesetzt (⁵⁷Ngo, et al., 2021). Es ist bekannt, dass bei 15% der Patienten die vorhandene AERD nicht durch Symptome, sondern ausschließlich lediglich durch den Provokationstest festgestellt wird (⁵⁵Bochenek, et al., 2013).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass in der Studie 205687 (SYNAPSE) alle Patienten mit AERD bezüglich dieser adäquat behandelt wurden. Die allermeisten Patienten haben während des gesamten Studienzeitraumes keinerlei Substanzen aus der Gruppe der NSAIDs erhalten. Diejenigen, die welche bekommen haben, erhielten entweder eine ASS-Desaktivierung, nahmen Analgetika lediglich sporadisch bei Bedarf und in zu vernachlässigender Frequenz und Dosierung ein, oder erhielten in den beiden Fällen der kontinuierlichen Bedarfsmedikation für die Patienten individuell gut verträgliche Wirkstoffe. Es sei an dieser Stelle noch hervorgehoben, dass NSAIDs das Analgetikaintoleranzsyndrom nicht induzieren, sondern lediglich eventuell klinischen Beschwerden bei einem zu Grunde liegendem Inflammationsprozess verursachen (⁵⁵Bochenek, et al., 2013).

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

a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Studie 205687 (SYNAPSE) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Mepolizumab s.c. als Zusatz zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit CRSwNP.

Die Studienmedikation wurde alle 4 Wochen über 52 Wochen verabreicht.

Die Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre alt) mit rezidivierender CRSwNP. Die Patienten hatten eine Vorgeschichte von mindestens einer früheren Nasenpolypenoperation in den letzten 10 Jahren, hatten rezidivierende Nasenpolypen trotz Standardtherapie und waren in aktueller Notwendigkeit für eine Nasenpolypenoperation (bei Studieneinschluss). Die Studie umfasste eine 4-wöchige Run-In Phase, gefolgt von einer 52-wöchigen Behandlungsphase. Die Patienten erhielten insgesamt 13 Dosen von Mepolizumab 100 mg als Add-On Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) im Vergleich zu INCS + Placebo, subkutan verabreicht mit einer vorgefüllten Sicherheitsspritze alle vier Wochen. Die letzte Dosis der Studienbehandlung wurde in Woche 48 verabreicht.

Darüber hinaus war geplant, dass die ersten bis zu 200 randomisierte Patienten im Anschluss an die Behandlungsphase an einer 6-monatigen Nachbeobachtungsphase ohne Behandlung teilnehmen sollten, um die Aufrechterhaltung des Ansprechens zu bewerten.

Es wurden keine Interimsanalysen vorgesehen oder durchgeführt.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Mepolizumab wurde entsprechend der Fachinformation verabreicht (⁵⁸EMA, 2021) und die Standardtherapie, die die Patienten in beiden Armen erhielten, entspricht der leitliniengerechten Standardtherapie für CRSwNP (⁵Stuck, et al., 2018). Weiterhin entsprechen die demografischen Merkmale wie Alter- und Geschlechtsverteilung der Patienten in der Studie denen der Patienten im deutschen Versorgungsalltag (Modul 3.2.3, ⁵⁹Ingress, 2021).

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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
205687 (SYNAPSE)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

Demnach wird das Verzerrungspotenzial der Studie 205687 (SYNAPSE) als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität										Lebensqualität		Unerwünschte Ereignisse			
	SUEs (tödlich)	Nasenpolypenscore	CRSwNP Symptomatik (VAS)	UPSIT	SNOT-22	Nasenpolypen-OP und SCS	Reduktion von Antibiotika	Asthma-Exazerbationen	ACQ-5	SF-36	WPAI	UEs	SUEs	Studienabbruch wegen UEs	UEs von besonderem Interesse		
205687 (SYNAPSE)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 0). 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.

GSK kommt der G-BA Empfehlung zum Vorgehen zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen nach und stellt im Dossier sowohl die Auswertungen auf Basis von etablierten und bisher akzeptierten Relevanzschwellen für Responderanalysen

(z.B. eine MID) als auch die Auswertungen auf Basis der vom IQWiG vorgeschlagenen 15% Schwelle dar. Das vom IQWiG vorgeschlagene Vorgehen, ein pauschales Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite für alle Erhebungsinstrumente und für alle Indikationen anzuwenden, ist aus Sicht von GSK wissenschaftlich nicht valide begründet. Des Weiteren berücksichtigt der 15%-Schwellenwert nicht die Patientenperspektive.

Daher handelt es sich aus Sicht von GSK bei allen Analysen auf Basis der 15% Schwelle lediglich um ergänzend dargestellte Analysen, auf deren Basis kein wissenschaftlich valider Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Ableitungen zum Zusatznutzen werden von GSK nur auf Basis von etablierten klinischen Relevanzschwellen für Responderanalysen hergeleitet.

In diesem Dossier liegen für folgende Endpunkte die vom G-BA empfohlenen beiden Auswertungen vor (etablierte MID und 15% Schwelle), Details zu den verwendeten Schwellenwerten findet sich im entsprechenden Kapitel zur Operationalisierung der Endpunkte:

- Visuelle Analog Skalen (VAS): Gesamtscore, nasale Obstruktion, nasaler Ausfluss, Schleim im Rachenraum, Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich, Verlust des Geruchsinns
- SNOT-22
- ACQ-5
- SF-36: PCS, MCS

4.3.13.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	Schwerwiegende unerwünschte tödlich verlaufende Ereignisse werden entsprechend MedDRA kodiert und nach Preferred Term (PT) und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Es werden Schwerwiegende UEs (SUEs), die im Rahmen der 52-wöchigen Behandlungsperiode aufgetreten sind, gezählt.

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Mortalität wurde als Sicherheitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population.

Für die Analyse des Endpunktes Mortalität ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – Woche	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	SAF
	N	201
	Anzahl der Todesfälle, n	0
Quelle: ⁶⁰ GSK, 2021, Tabelle 37.8)		

In der Studie 205687 (SYNAPSE) kam es zu keinem Todesfall. Ein Patient in der Kontrollgruppe verstarb aufgrund eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Myokardinfarkt) nach Woche 52, während des Follow-Up.

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 in Kapitel 4.2.5.3 beschrieben.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Endpunkte zu Nasenpolypenscore – RCT**

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Nasenpolypenscore

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	<p>Der Nasenpolypenscore wurde von entsprechend ausgebildetem medizinischem Personal erhoben (in der Regel durch einen HNO-Arzt. Die aufgezeichneten Aufnahmen dieser nasalen Endoskopie wurden an die Studienzentrale gesandt und dort durch ein zentrales Team von qualifizierten und erfahrenen HNO-Ärzten verblindet ausgewertet.</p> <p>Endoskopien, die bei der Voruntersuchung, Randomisierung (Baseline) und Woche 52 (primärer Endpunkt) durchgeführt wurden, wurden von 2 unabhängigen Mitgliedern des zentralen Teams bewertet und der Wert des Nasenpolypenscore festgelegt. Bei Übereinstimmung wurde dieser Wert als finaler Score eingetragen. Stimmt die Werte nicht überein, wurde eine 3. Person zur Bewertung hinzugezogen und dieser entschied dann zwischen den beiden Werten, um ein finales Ergebnis festzulegen. Für alle anderen Zeitpunkte wurde die verblindete, zentrale Auswertung durch nur einen Bewerter vorgenommen und, wann immer möglich, handelte es sich dabei um denselben Bewerter.</p> <p>Der Nasenpolypenscore bestand aus der Summe der Werte der rechten und der linken Nasenhöhle mit einer Spanne von 0-8; höhere Werte weisen auf einen schlechteren Zustand hin.</p> <p>Ein Responder war definiert als ein Patient, der ohne Durchführung einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie eine Verbesserung (Abnahme) um ≥ 1 Punkt verglichen mit Baseline im Nasenpolypenscore (basierend auf den zentral erhobenen Daten) zu einem gegebenen Zeitpunkt erreichte.</p> <p>Zum Zwecke der Randomisierung wurde das Studienzentrum informiert, ob der zentral erhobene Score der Voruntersuchung ≥ 5 Punkte auf einer maximalen Skala von 8 Punkten (mit einem Mindestwert von 2 Punkten in beiden nasalen Kavitäten) betrug (d.h., ob der Patient das Einschlusskriterium erfüllte). Bei anderen Visiten wurde der Nasenpolypenscore, wie von der Studienzentrale erhoben, nicht routinemäßig an die Prüfarzte weitergegeben. Die Prüfarzte konnten spezifische Scores über den klinischen Monitor anfordern.</p> <p>Die Beurteilung mittels nasaler Endoskopie wird in dieser Studie an Visite 2 (Tag 0/Baseline) durchgeführt, dann zu den Visiten 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 und 14 (Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 40 und 48) während der Behandlung, Visite 15 (Woche 52/Ende der Behandlung), Visiten 16, 17, 18 (Wochen 60, 68 und 76) der Nachbeobachtungsphase oder des vorzeitigen Studienendes. Die Beurteilung sollte innerhalb eines 3-Tage Fensters vor Dosierung bei jeder Studienvisite erfolgen (außer Visite 2), durfte aber das im Protokoll definierte Zeitfenster von ± 7 Tagen nicht überschreiten.</p> <p>Im Dossier werden folgende Endpunkt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Nasenpolypenscores von Baseline zu Woche 52 und Woche 76 (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des Nasenpolypenscores um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse)

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nasenpolypenscore 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
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der Nasenpolypenscore wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes Nasenpolypenscore ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.13.1.2.1.1 Veränderung des Nasenpolypenscores – RCT

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Veränderung des Nasenpolypenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung des Nasenpolypenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52		
	Kontrolle	Mepolizumab	
205687 (SYNAPSE)	Population		
	ITT		
	N	201	206
	Baseline		
	n	201	206
	Mittelwert	5.6	5.4
	SD	1.41	1.17

Studie	Ergebnisse für Veränderung des Nasenpolypenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Median	6.0	5.0
Min/Max	0 / 8	2 / 8
Woche 52		
n	201	206
Mittelwert	5.4	4.5
SD	1.85	1.85
Median	6.0	5.0
Min/Max	0 / 8	0 / 8
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	201	206
LS Mean (SE)	5.8 (0.14)	4.9 (0.14)
Veränderung LS Mean (SE)	0.3 (0.14)	-0.6 (0.14)
Differenz	-0.90	
95% Konfidenzintervall	(-1.30, -0.51)	
p-Wert	<0.001	
Hedges' g (95% KI) [1]	-0.44 (-0.64, -0.25)	
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.</p> <p>Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet.</p>	
Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.1; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.1)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des Nasenpolypenscores“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung des Nasenpolypenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76

Studie	Ergebnisse für Veränderung des Nasenpolypenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	65	69
Baseline		
n	65	69
Mittelwert	5.6	5.6
SD	1.38	1.12
Median	6.0	6.0
Min/Max	2 / 8	2 / 8
Woche 76		
n	65	69
Mittelwert	5.5	4.4
SD	1.88	1.90
Median	6.0	5.0
Min/Max	1 / 8	0 / 8
Veränderung zu Baseline in Woche 76		
n	65	69
LS Mean (SE)	5.8 (0.24)	4.6 (0.23)
Veränderung LS Mean (SE)	0.2 (0.24)	-1.0 (0.23)
Differenz	-1.19	
95% Konfidenzintervall	(-1.86, -0.53)	
p-Wert	<0.001	
Hedges' g (95% KI) [1]	-0.61 (-0.96, -0.26)	
statistische Methodik	[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene	

Studie	Ergebnisse für Veränderung des Nasenpolypenscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet.	
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.63; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.9)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des Nasenpolypenscores“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 76.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.1.2 Nasenpolypenscore Responder - RCT

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Nasenpolypenscore Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Nasenpolypenscore Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	n	201
	Responder, n (%) [1]	57 (28)
	Absolute Risikoreduktion	-0.22
	95% Konfidenzintervall [2]	(-0.31, -0.12)
	Relatives Risiko	0.56
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.42, 0.73)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.39
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.25, 0.60)
	p-Wert [4]	<0.001
	Odds Ratio [5]	0.36
	95% Konfidenzintervall	(0.24, 0.55)
	p-Wert	<0.001
statistische Methodik	[1] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt(en) gegenüber dem Baselinewert, ohne dass vor dieser Visite eine Nasenpolypenoperation/Sinuplastie durchgeführt wurde [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [3] Exaktes KI [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test [5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geographische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio < 1 , Relatives Risiko < 1 , Absolute Risikoreduktion < 0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.10)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Nasenpolypenscore Responder“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2 Visuelle Analog-Skala (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 4-24: Operationalisierung von Visuelle Analog-Skala (VAS)

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	<p>Die Visuelle Analog-Skala (VAS) ist ein Instrument, das ein Charakteristikum misst, von dem angenommen wird, dass es innerhalb eines Kontinuums an Werten liegt und nicht so einfach direkt gemessen werden kann. Eine VAS wurde verwendet, um Daten zu den von den Patienten empfundenen Symptomen für den ko-primären Endpunkt der nasalen Obstruktion zu sammeln. Die VAS wurde auch eingesetzt, um Daten zu Symptomen insgesamt zu erheben, sowie zum Verlust des Geruchsinns, nasalem Ausfluss, Schleim im Rachen und Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich</p> <p>Alle in der Studie verwendeten VAS standen im elektronischen Tagebuch zur Verfügung und wurden täglich morgens erhoben, ab Screening bis zum Ende der Studie. Die Patienten wurden vor dem ersten Ausfüllen der Skalen entsprechend instruiert.</p> <p>Die Patienten wurden täglich wie folgt gebeten, auf der VAS den Schweregrad der 5 CRSwNP Symptome (eine VAS für jedes Symptom) und der Gesamt-Symptome anzugeben: Bitte tragen Sie Ihren schlechtesten Wert für “_____” der vergangenen 24 Stunden ein: 1. Symptom Gesamtscore; 2. nasale Obstruktion; 3. nasaler Ausfluss; 4. Schleim im Rachenraum; 5. Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich; 6. Verlust des Geruchsinns.</p> <p>Die Messskala reicht von 0 bis 100, mit einer genügend kleinen Unterteilung, damit die Teilnehmer alle Abstufungen angeben können. Der Patient wählte dabei einen Punkt auf der Linie, der den momentanen Zustand am besten wiedergibt. Die Linie verläuft dabei von 0 auf der linken Seite bis zu 100 auf der rechten Seite, wobei 0 gar keine Beschwerden bedeutet, und 100 bedeutet „so schlecht, wie man es sich vorstellen kann“. Für diese Methode der Datensammlung wurde Äquivalenz mit der 10 cm VAS gezeigt, die sonst als Papierversion verwendet wird (¹⁶Hollen, et al., 2013; ¹⁷Reips, et al., 2008; ¹⁸Cook, et al., 2004; ¹⁹Jamison, et al., 2002). Die VAS-Werte, die im elektronischen Tagebuch gesammelt wurden, wurden durch 10 geteilt und mit einer Dezimalstelle berichtet und reichen demnach von 0 (keine Beschwerden) bis zu 10 (so schlecht, wie man es sich vorstellen kann).</p> <p>Im Dossier werden folgende VAS jeweils als Veränderung von Baseline zu Woche 52 und 76 und Responderanalyse mit Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥ 1.5 Punkte dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VAS Symptom Gesamtscore • VAS Nasale Obstruktion • VAS Nasaler Ausfluss • VAS Schleim im Rachenraum • VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich • VAS Verlust des Geruchsinns <p>Die Ergebnisse zur Veränderung des VAS von Baseline zu den einzelnen Visiten befinden sich in Anhang 4-G.</p>

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Visuelle Analog-Skala (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
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Visuelle Analog-Skala (VAS) wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes Visuelle Analog-Skala (VAS) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.13.1.2.2.1 Veränderung der VAS - RCT

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Veränderung des VAS Symptom Gesamtscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für Veränderung des VAS Symptom Gesamtscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)	ITT	
	Population	
	N	206
	Baseline	
	n	206
	Mittelwert	9.04
	SD	0.766

Studie	Ergebnisse für Veränderung des VAS Symptom Gesamtscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Median	9.20	9.12
Min/Max	7.21 / 10.00	7.17 / 10.00
Woche 49-52		
n	201	206
Mittelwert	6.65	4.76
SD	3.226	3.464
Median	7.96	4.18
Min/Max	0.00 / 10.00	0.00 / 10.00
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	201	206
LS Mean (SE)	6.79 (0.242)	4.94 (0.239)
Veränderung LS Mean (SE)	-2.28 (0.242)	-4.13 (0.239)
Differenz	-1.85	
95% Konfidenzintervall	(-2.52, -1.18)	
p-Wert	<0.001	
Hedges' g (95% KI) [1]	-0.54 (-0.74, -0.34)	
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.</p> <p>Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet.</p>	
Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.29; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.27)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des VAS Symptom Gesamtscore“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

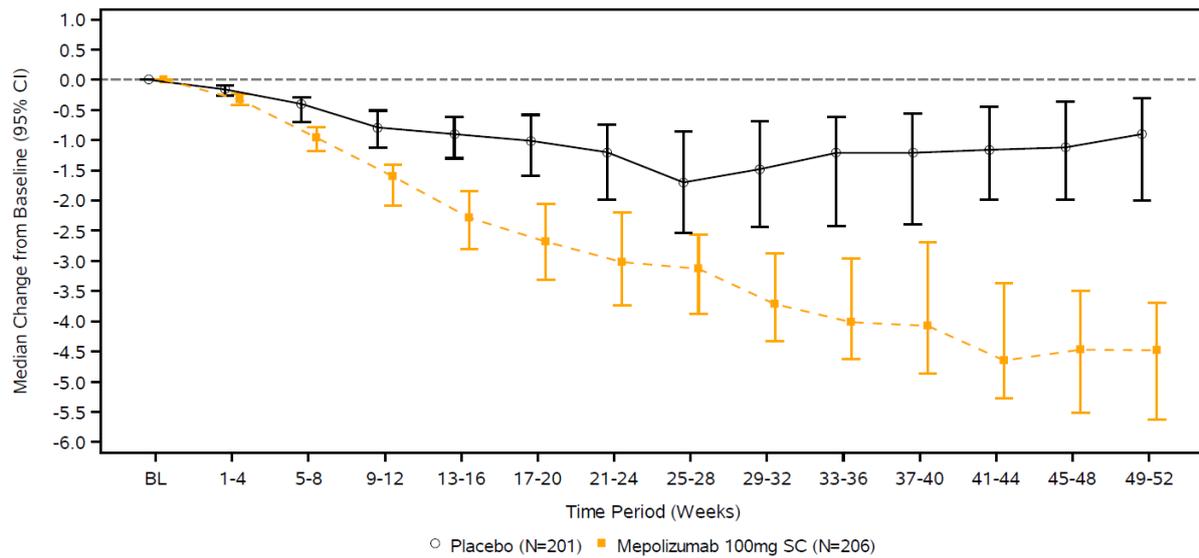


Abbildung 4-3: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Symptom Gesamtscore mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (43GSK, 2020, Abbildung 2.11))

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 5-8 bis Woche 49-52 zeigt die mediane Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach VAS Symptom Gesamtscore im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm signifikant stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm. Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung des VAS Symptom Gesamtscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76

Studie	Ergebnisse für Veränderung des VAS Symptom Gesamtscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
Population	ITT	
N	65	69
Baseline		
n	65	69
Mittelwert	9.03	9.07
SD	0.680	0.783
Median	9.06	9.09
Min/Max	7.33 / 10.00	7.23 / 10.00
Woche 73-76		
n	65	69

Studie	Ergebnisse für Veränderung des VAS Symptom Gesamtscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Mittelwert	6.43	4.80
SD	3.446	3.516
Median	8.20	4.89
Min/Max	0.00 / 10.00	0.00 / 10.00
Veränderung zu Baseline in Woche 73-76		
n	65	69
LS Mean (SE)	6.59 (0.438)	4.92 (0.425)
Veränderung LS Mean (SE)	-2.47 (0.438)	-4.13 (0.425)
Differenz	-1.66	
95% Konfidenzintervall	(-2.87, -0.45)	
p-Wert	0.007	
Hedges' g (95% KI) [1]	-0.47 (-0.81, -0.12)	
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.</p> <p>Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert über alle Patienten zugeordnet.</p>	
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.64; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.35)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des VAS Symptom Gesamtscores“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 73-76.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	201	206
Baseline		
n	201	206
Mittelwert	9.02	8.92
SD	0.828	0.832
Median	9.14	9.01
Min/Max	5.31 / 10.00	6.54 / 10.00
Woche 49-52		
n	201	206
Mittelwert	6.57	4.68
SD	3.261	3.486
Median	8.00	4.31
Min/Max	0.00 / 10.00	0.00 / 10.00
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	201	206
LS Mean (SE)	6.70 (0.245)	4.88 (0.242)
Veränderung LS Mean (SE)	-2.27 (0.245)	-4.09 (0.242)
Differenz		-1.82
95% Konfidenzintervall		(-2.50, -1.14)
p-Wert		<0.001
Hedges' g (95% KI) [1]		-0.52 (-0.72, -0.33)
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und</p>	

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet.		
Quelle: ⁽⁴³⁾ GSK, 2020, Tabelle 2.14; ⁽⁶¹⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.18		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der VAS“ für Nasale Obstruktion einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

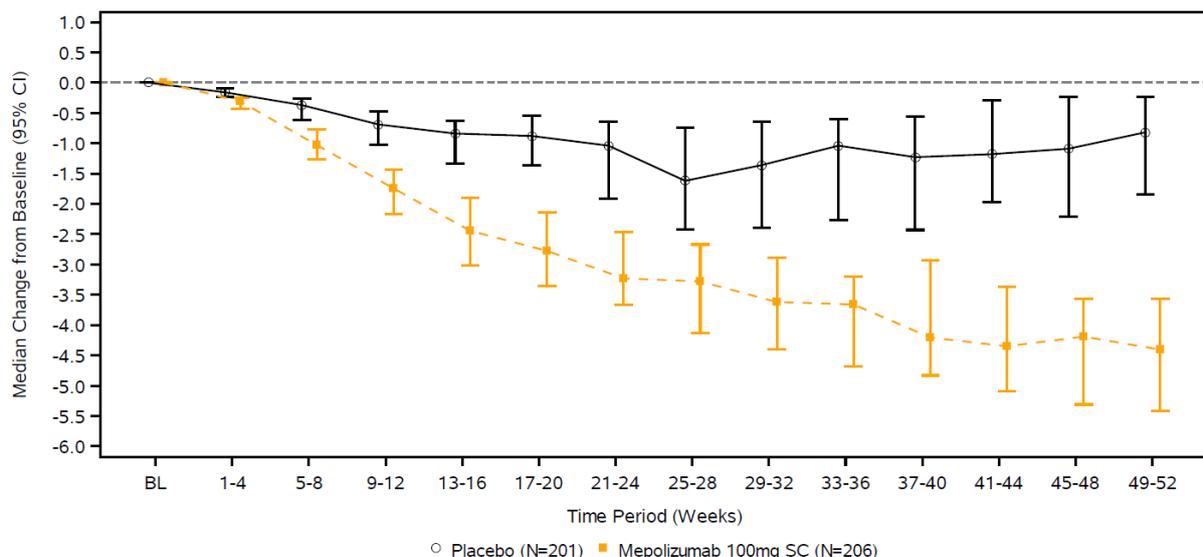


Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Nasale Obstruktion mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: ⁽⁴³⁾GSK, 2020, Abbildung 2.6)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 5-8 bis Woche 49-52 zeigt die mediane Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach VAS Nasale Obstruktion im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm signifikant stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	65	69
Baseline		
n	65	69
Mittelwert	8.88	8.97
SD	0.817	0.844
Median	8.96	9.03
Min/Max	6.90 / 10.00	6.77 / 10.00
Woche 73-76		
n	65	69
Mittelwert	6.31	4.99
SD	3.500	3.382
Median	7.98	5.09
Min/Max	0.00 / 10.00	0.00 / 10.00
Veränderung zu Baseline in Woche 73-76		
n	65	69
LS Mean (SE)	6.50 (0.434)	5.11 (0.421)
Veränderung LS Mean (SE)	-2.42 (0.434)	-3.82 (0.421)
Differenz	-1.40	
95% Konfidenzintervall	(-2.59, -0.20)	
p-Wert	0.023	
Hedges' g (95% KI) [1]	-0.40 (-0.74, -0.05)	
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite,</p>	

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet.	
Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.64; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.26)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der VAS Nasale Obstruktion“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 73-76.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
N	201	206
Baseline		
n	201	206
Mittelwert	8.78	8.78
SD	1.251	1.066
Median	9.04	8.93
Min/Max	1.39 / 10.00	1.03 / 10.00
Woche 49-52		
n	201	206
Mittelwert	6.33	4.55
SD	3.313	3.465
Median	7.48	4.13
Min/Max	0.00 / 10.00	0.00 / 10.00
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	201	206
LS Mean (SE)	6.57 (0.250)	4.73 (0.247)

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Veränderung LS Mean (SE)	-2.21 (0.250)	-4.05 (0.247)
Differenz	-1.84	
95% Konfidenzintervall	(-2.53, -1.15)	
p-Wert	<0.001	
Hedges' g(95% KI)[1]	-0.52 (-0.72, -0.32)	
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.</p> <p>Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugewiesen.</p>	
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.14; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.45)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der VAS Nasaler Ausfluss“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

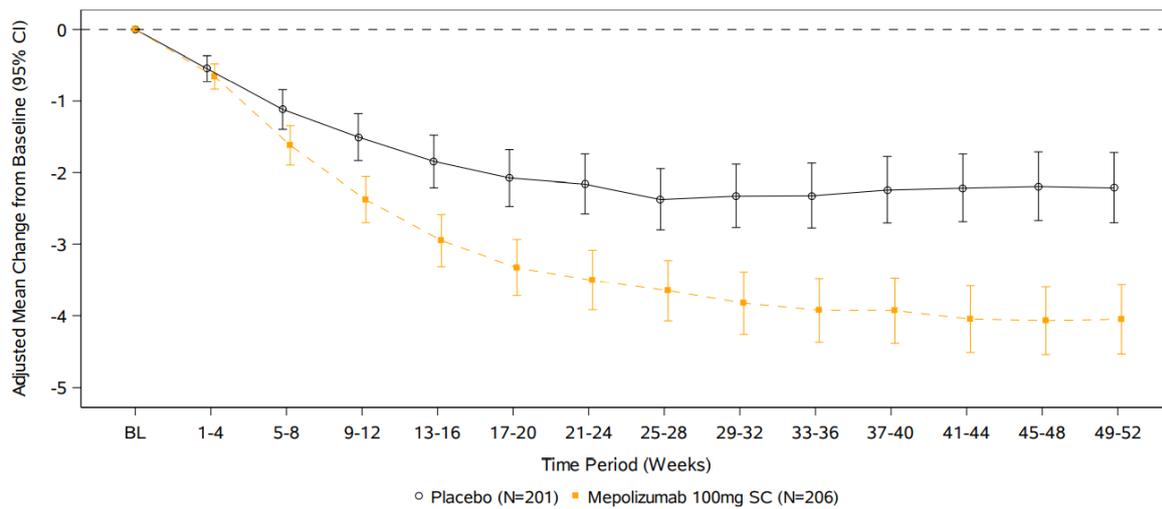


Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Nasaler Ausfluss mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.1)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 5-8 bis Woche 49-52 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach VAS Nasaler Ausfluss im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm ab Woche 9-12 signifikant stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
Population	ITT	
N	65	69
Baseline		
n	65	69
Mittelwert	8.59	8.91
SD	1.508	0.856
Median	8.97	8.91
Min/Max	1.39 / 10.00	7.11 / 10.00
Woche 73-76		
n	65	69

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Mittelwert	6.14	4.80
SD	3.396	3.446
Median	6.99	4.41
Min/Max	0.00 / 10.00	0.00 / 10.00
Veränderung zu Baseline in Woche 73-76		
n	65	69
LS Mean (SE)	6.56 (0.446)	4.89 (0.433)
Veränderung LS Mean (SE)	-2.19 (0.446)	-3.86 (0.433)
Differenz	-1.67	
95% Konfidenzintervall	(-2.91, -0.44)	
p-Wert	0.008	
Hedges' g (95% KI) [1]	-0.46 (-0.81, -0.12)	
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.</p> <p>Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugewiesen.</p>	
Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.64; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.53)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der VAS Nasaler Ausfluss“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 73-76.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung der VAS Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	201	206
Baseline		
n	201	206
Mittelwert	8.58	8.51
SD	1.625	1.608
Median	9.07	8.88
Min/Max	0.47 / 10.00	0.18 / 10.00
Woche 49-52		
n	201	206
Mittelwert	6.15	4.59
SD	3.400	3.509
Median	7.22	4.16
Min/Max	0.00 / 10.00	0.00 / 10.00
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	201	206
LS Mean (SE)	6.53 (0.256)	4.83 (0.253)
Veränderung LS Mean (SE)	-2.02 (0.256)	-3.72 (0.253)
Differenz		-1.70
95% Konfidenzintervall		(-2.41, -0.99)
p-Wert		<0.001
Hedges' g (95% KI) [1]		-0.47 (-0.66, -0.27)
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten</p>	

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
mit fehlenden Visiten Daten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugewiesen.		
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.14; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.54)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der VAS Schleim im Rachenraum“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

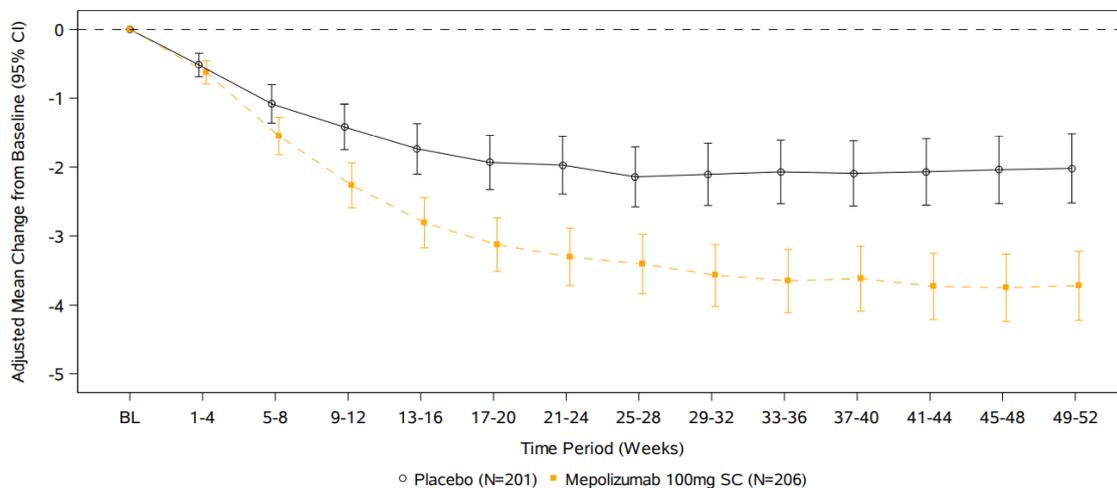


Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Schleim im Rachenraum mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (⁶²GSK, 2021, Abbildung 27.2))

Im zeitlichen Verlauf ist ein Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 5-8 bis Woche 49-52 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach der VAS Schleim im Rachenraum im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm ab Woche 9-12 signifikant stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung der VAS Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	65	69
Baseline		
n	65	69
Mittelwert	8.28	8.52
SD	1.896	1.603
Median	8.79	8.86
Min/Max	1.09 / 10.00	0.30 / 10.00
Woche 73-76		
n	65	69
Mittelwert	5.85	4.64
SD	3.433	3.537
Median	6.93	4.38
Min/Max	0.00 / 10.00	0.00 / 10.00
Veränderung zu Baseline in Woche 73-76		
n	65	69
LS Mean (SE)	6.37 (0.460)	4.81 (0.446)
Veränderung LS Mean (SE)	-2.03 (0.460)	-3.59 (0.446)
Differenz		-1.56
95% Konfidenzintervall		(-2.83, -0.29)
p-Wert		0.016
Hedges' g (95% KI) [1]		-0.42 (-0.76, -0.08)
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und</p>	

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugewiesen.		
Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.64; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.62)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der VAS Schleim im Rachenraum“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 73-76.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Veränderung der VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	201
	206	
	Baseline	
	n	201
		206
	Mittelwert	7.77
		7.76
	SD	2.722
		2.508
	Median	8.87
		8.52
	Min/Max	0.00 / 10.00
		0.00 / 10.00
	Woche 49-52	
	n	201
		206
	Mittelwert	5.39
		4.05
	SD	3.620
		3.636
	Median	5.77
		3.17
	Min/Max	0.00 / 10.00
		0.00 / 10.00
	Veränderung zu Baseline in Woche 49-52	
	n	201
		206
	LS Mean (SE)	6.07 (0.269)
		4.37 (0.265)
	Veränderung LS Mean (SE)	-1.70 (0.269)
		-3.40 (0.265)

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Woche 49-52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Differenz	-1.70
	95% Konfidenzintervall	(-2.44, -0.96)
	p-Wert	<0.001
	Hedges' g (95% KI) [1]	-0.45 (-0.64, -0.25)
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie aus der Studie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugewiesen.</p>	
Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.14; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.63)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

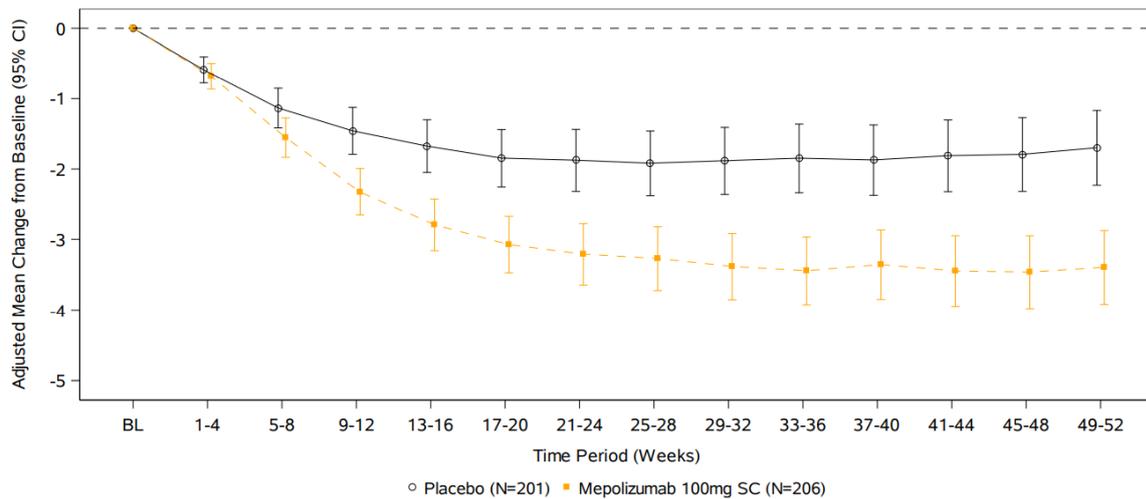


Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62GSK, 2021, Abbildung 27.3)

Im zeitlichen Verlauf ist ein Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 5-8 bis Woche 49-52 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm ab Woche 9-12 signifikant stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung der VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	ITT	
Population		
N	65	69
Baseline		
n	65	69
Mittelwert	7.36	7.41
SD	2.885	2.760
Median	8.49	8.20
Min/Max	0.00 / 10.00	0.00 / 10.00

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Woche 73-76		
n	65	69
Mittelwert	4.90	3.63
SD	3.561	3.549
Median	5.12	2.13
Min/Max	0.00 / 10.00	0.00 / 10.00
Veränderung zu Baseline in Woche 73-76		
n	65	69
LS Mean (SE)	5.84 (0.485)	4.07 (0.471)
Veränderung LS Mean (SE)	-1.54 (0.485)	-3.32 (0.471)
Differenz	-1.77	
95% Konfidenzintervall	(-3.11, -0.44)	
p-Wert	0.010	
Hedges' g (95% KI) [1]	-0.45 (-0.79, -0.11)	
statistische Methodik	[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugewiesen.	
Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.64; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.71)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 73-76.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung der VAS Verlust des Geruchsinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Verlust des Geruchsinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	201	206
Baseline		
n	201	206
Mittelwert	9.68	9.63
SD	0.596	0.830
Median	9.97	9.97
Min/Max	6.69 / 10.00	0.94 / 10.00
Woche 49-52		
n	201	206
Mittelwert	8.30	6.80
SD	2.821	3.688
Median	9.93	8.93
Min/Max	0.00 / 10.00	0.00 / 10.00
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	201	206
LS Mean (SE)	8.31 (0.225)	6.87 (0.223)
Veränderung LS Mean (SE)	-1.35 (0.225)	-2.78 (0.223)
Differenz	-1.44	
95% Konfidenzintervall	(-2.06, -0.81)	
p-Wert	<0.001	
Hedges' g (95% KI) [1]	-0.45 (-0.65, -0.25)	
statistische Methodik	[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite,	

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Verlust des Geruchsinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugewiesen.	
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.14; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.36)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der VAS Verlust des Geruchsinns“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

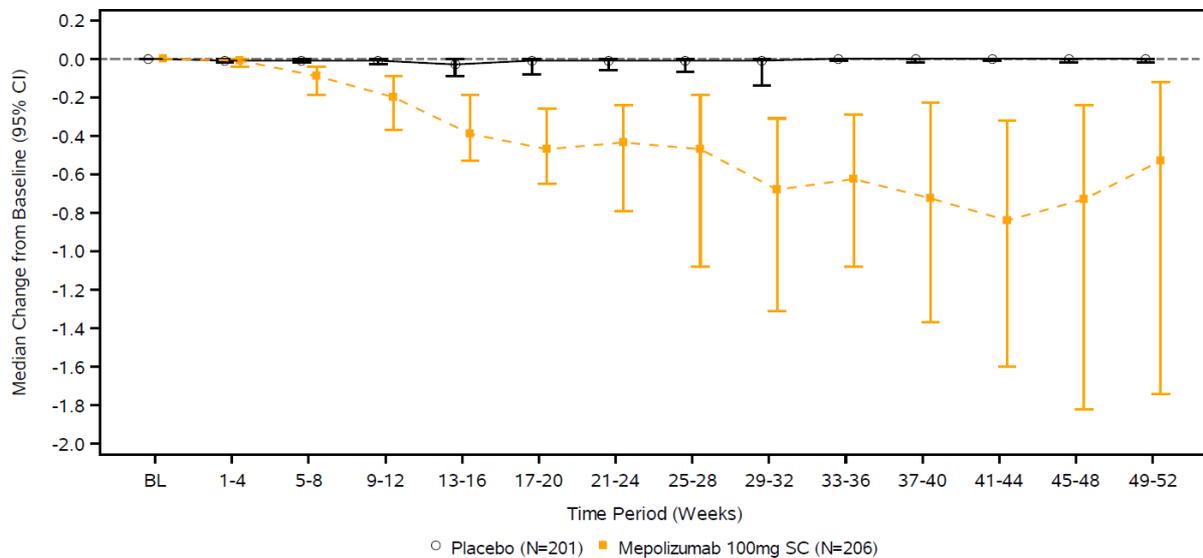


Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von VAS Verlust des Geruchsinns mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (⁴³GSK, 2020, Abbildung 2.14)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 5-8 bis Woche 49-52 zeigt die mediane Veränderung im Mepolizumab-Arm eine signifikante Verbesserung der Symptomatik nach VAS Verlust des Geruchsinns im Vergleich zu Baseline, wobei im Kontrollarm keine Verbesserung sichtbar wird.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung der VAS Verlust des Geruchsinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Verlust des Geruchsinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	65	69
Baseline		
n	65	69
Mittelwert	9.73	9.71
SD	0.588	0.519
Median	9.99	9.96
Min/Max	6.69 / 10.00	7.66 / 10.00
Woche 73-76		
n	65	69
Mittelwert	8.07	6.78
SD	2.916	3.658
Median	9.94	8.57
Min/Max	0.06 / 10.00	0.00 / 10.00
Veränderung zu Baseline in Woche 73-76		
n	65	69
LS Mean (SE)	8.06 (0.406)	6.85 (0.394)
Veränderung LS Mean (SE)	-1.66 (0.406)	-2.87 (0.394)
Differenz	-1.22	
95% Konfidenzintervall	(-2.33, -0.10)	
p-Wert	0.034	
Hedges' g (95% KI) [1]	-0.37 (-0.71, -0.03)	
statistische Methodik	[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite,	

Studie	Ergebnisse für Veränderung der VAS Verlust des Geruchsinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 73-76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugewiesen.	
Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.64; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.44)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung der VAS Verlust des Geruchsinns“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 73-76.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.2.2.2 VAS Responder - RCT

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Symptom Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Symptom Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	201
	n	201
	Responder, n (%) [1]	90 (45)
	Absolute Risikoreduktion	-0.23
	95% Konfidenzintervall [2]	(-0.32, -0.12)
	Relatives Risiko	0.66
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.55, 0.80)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.39
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.26, 0.60)
	p-Wert [4]	<0.001
	Odds Ratio [5]	0.39
	95% Konfidenzintervall	(0.26, 0.59)
	p-Wert	<0.001

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Symptom Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
statistische Methodik	[1] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 1.5 Punkten gegenüber dem Baselinewert. [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [3] Exaktes KI. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. [5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio < 1 , Relatives Risiko < 1 , Absolute Risikoreduktion < 0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.212)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Symptom Gesamtscore“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	201	206
n	201	206
Responder, n (%) [1]	93 (46)	140 (68)
Absolute Risikoreduktion	-0.22	
95% Konfidenzintervall [2]	(-0.31, -0.12)	
Relatives Risiko	0.68	
95% Konfidenzintervall [2]	(0.56, 0.82)	
Unadjustiertes Odds Ratio	0.41	
95% Konfidenzintervall [3]	(0.27, 0.62)	
p-Wert [4]	< 0.001	
Odds Ratio [5]	0.41	

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Nasale Obstruktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	95% Konfidenzintervall	(0.27, 0.62)
	p-Wert	<0.001
statistische Methodik	[1] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 1.5 Punkten gegenüber dem Baselinewert. [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [3] Exaktes KI. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. [5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.211)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Nasale Obstruktion“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	201
	n	201
	Responder, n (%) [1]	93 (46)
	Absolute Risikoreduktion	-0.22
	95% Konfidenzintervall [2]	(-0.31, -0.12)
	Relatives Risiko	0.68
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.56, 0.82)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.41
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.27, 0.62)

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Nasaler Ausfluss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	p-Wert [4]	<0.001
	Odds Ratio [5]	0.40
	95% Konfidenzintervall	(0.27, 0.60)
	p-Wert	<0.001
statistische Methodik	[1] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 1.5 Punkten gegenüber dem Baselinewert. [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [3] Exaktes KI. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. [5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.	
Quelle: (⁶ GSK, 2021, Tabelle 27.214)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) nasaler Ausfluss“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	201
	n	201
	Responder, n (%) [1]	92 (46)
	Absolute Risikoreduktion	-0.19
	95% Konfidenzintervall [2]	(-0.28, -0.08)
	Relatives Risiko	0.71
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.58, 0.86)

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Schleim im Rachenraum aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.46
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.30, 0.70)
	p-Wert [4]	<0.001
	Odds Ratio [5]	0.45
	95% Konfidenzintervall	(0.30, 0.68)
	p-Wert	<0.001
statistische Methodik	[1] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 1.5 Punkten gegenüber dem Baselinewert. [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [3] Exaktes KI. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. [5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.215)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Schleim im Rachenraum“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	201
	n	206
	Responder, n (%) [1]	87 (43)
	Absolute Risikoreduktion	-0.18

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	95% Konfidenzintervall [2]	(-0.27, -0.07)
	Relatives Risiko	0.71
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.58, 0.87)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.49
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.32, 0.73)
	p-Wert [4]	<0.001
	Odds Ratio [5]	0.45
	95% Konfidenzintervall	(0.30, 0.68)
	p-Wert	<0.001
statistische Methodik	[1] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 1.5 Punkten gegenüber dem Baselinewert. [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [3] Exaktes KI. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. [5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.216)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Schmerzen/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Verlust des Geruchssinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Verlust des Geruchssinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT

Studie	Ergebnisse für VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Verlust des Geruchssinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
N	201	206
n	201	206
Responder, n (%) [1]	50 (25)	92 (45)
Absolute Risikoreduktion	-0.20	
95% Konfidenzintervall [2]	(-0.29, -0.10)	
Relatives Risiko	0.56	
95% Konfidenzintervall [2]	(0.40, 0.75)	
Unadjustiertes Odds Ratio	0.41	
95% Konfidenzintervall [3]	(0.26, 0.64)	
p-Wert [4]	<0.001	
Odds Ratio [5]	0.40	
95% Konfidenzintervall	(0.26, 0.62)	
p-Wert	<0.001	
statistische Methodik	[1] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 1.5 Punkten gegenüber dem Baselinewert. [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [3] Exaktes KI. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. [5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.213)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „VAS Responder (≥ 1.5 Punkte Verbesserung) Verlust des Geruchssinns“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49-52.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.3 UPSIT – 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 UPSIT

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	<p>Der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) ist ein Test, der die individuelle Fähigkeit misst, Gerüche ab einem bestimmten Schwellenwert wahrzunehmen. Der Test ist der Gold-Standard für Geruchsidentifizierung hinsichtlich seiner Reliabilität und Praktikabilität [⁽¹⁾Doty, et al., 1989). Der Test enthält vier verschiedene, zehneitige Hefte mit insgesamt 40 Fragen (⁽²⁾Doty, 2007). Auf jeder Seite gibt es einen unterschiedlichen Streifen, in den ein Geruch, eingebettet in eine Mikrokapsel, enthalten ist. Die Gerüche werden durch das Kratzen mit der Spitze eines Stifts standardisiert freigesetzt. Der Patient wurde gebeten, an der Stelle zu riechen und den passenden Geruch aus 4 Antwortmöglichkeiten auszuwählen.</p> <p>Ein Beispiel "Dieser Geruch riecht überwiegend nach: a) Schokolade; b) einer Banane; c) einer Zwiebel; oder d) einem Fruchtpunsch". Der Patient musste eine Wahl treffen; d.h., er musste eine der 4 Alternativen auswählen, auch wenn er keinen Geruch wahrgenommen hatte.</p> <p>Der Test wurde durch einen Arzt mit Hilfe eines begleitenden Antworthefts bewertet, entsprechend der Anzahl korrekter Antworten. Die theoretische maximale Anzahl korrekter Antworten betrug 40. Ein höherer Score weist auf einen besseren Geruchssinn hin.</p> <p>Der vom Patienten erreichte Score wurde mit Scores in einer Datenbank, bestehend aus den Daten von 4000 Individuen mit uneingeschränktem Geruchssinn verglichen, um den absoluten Geruchssinn zu quantifizieren. Der Score gibt auch an, wie der Geruchssinn des Patienten im Vergleich zu seiner Altersgruppe und Geschlecht einzuordnen ist.</p> <p>Der UPSIT wurde nur in Zentren in Kanada, UK und der USA eingesetzt. Der Test wurde von medizinischem Fachpersonal zu Visite 2 (Randomisierung) und an den Visiten (Visiten 3, 5, 7, 9, 11, 13) bis einschließlich Visite 15 (Woche 52) oder vorzeitigem Studienende durchgeführt.</p> <p>Im Dossier wird der UPSIT als Veränderung von Baseline zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Die Ergebnisse zur Veränderung des UPSIT von Baseline zu den einzelnen Visiten befinden sich in Anhang 4-G.</p>

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UPSIT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der UPSIT wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes UPSIT ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung des UPSIT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung des UPSIT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)	ITT	
	Population	ITT
	N	201
	206	206
	Baseline	
	n [1]	54
	n	54
	Mittelwert	13.4
	SD	7.45
		6.81

Studie	Ergebnisse für Veränderung des UPSIT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52		
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab	
	Median	10.5	11.0
	Min/Max	0 / 36	1 / 35
Woche 52			
n	54	54	
Mittelwert	13.8	14.8	
SD	10.45	8.89	
Median	10.0	11.0	
Min/Max	0 / 37	5 / 36	
Veränderung zu Baseline in Woche 52			
n [1]	54	54	
LS Mean (SE)	9.8 (1.56)	12.2 (1.56)	
Veränderung LS Mean (SE)	-3.4 (1.56)	-1.0 (1.56)	
Differenz	2.40		
95% Konfidenzintervall	(-1.96, 6.77)		
p-Wert	0.278		
Hedges' g (95% KI) [2]	0.21 (-0.17, 0.59)		
statistische Methodik	<p>[1] Anzahl der Patienten in Großbritannien, den USA und Kanada</p> <p>[2] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.</p> <p>Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugewiesen.</p>		
Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.49; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.134)			

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des UPSIT“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

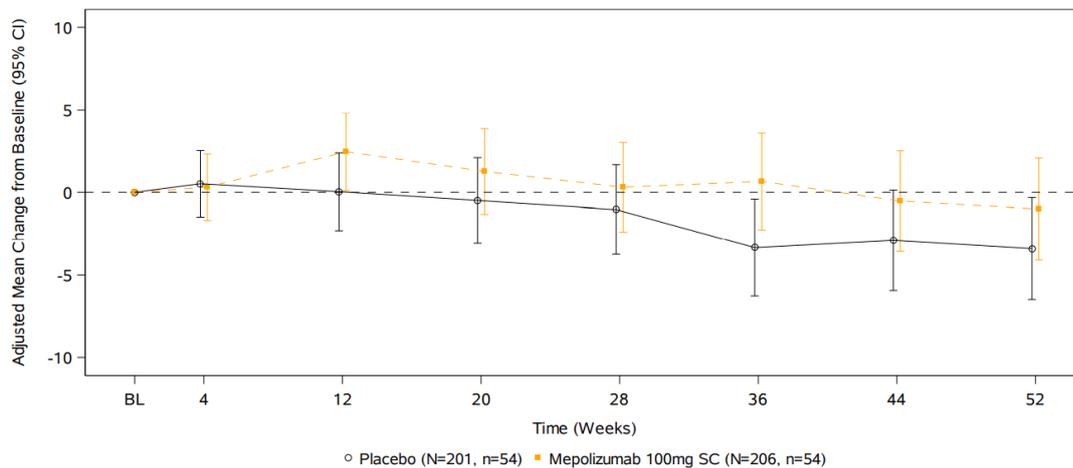


Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von UPSIT (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62)GSK, 2021, Abbildung 27.4)

Im zeitlichen Verlauf ist ein Behandlungsunterschied von Woche 12 bis Woche 36 zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn die mittlere Veränderung zu Baseline bei Mepolizumab zeigt eine Verbesserung des Geruchsinn, wohingegen im Kontrollarm eine Verschlechterung sichtbar ist. Ab Woche 44 verschlechtert sich der Geruchsinn im Vergleich zu Baseline im Mepolizumab-Arm leicht. Im Zeitraum von Woche 12 bis Woche 52 zeigt Mepolizumab einen positiveren Effekt im Vergleich zum Kontrollarm. Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkte zu SNOT-22 – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von SNOT-22

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	<p>Der Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) ist ein patientenberichteter Fragebogen, der entwickelt wurde, um Symptome chronischer Rhinosinusitis und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität zu messen. Die 22 Fragen werden von den Patienten selbst ausgefüllt, basierend auf der Wahrnehmung ihrer Symptome in den letzten 2 Wochen. Die möglichen Antworten auf jede Frage reichen von 0 (kein Problem) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme). Der Wert für jede Frage wird addiert, um den endgültigen SNOT-22-Score zu erhalten, der einen theoretischen Bereich von 0 bis 110 hat, wobei eine höhere Punktzahl eine stärkere, negative Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten anzeigt. Der MCID für dieses Instrument liegt bei einer Veränderung des SNOT-22-Scores von ≥ 8.9 (²⁴Hopkins, et al., 2009).</p> <p>In der SYNAPSE Studie wurde der SNOT-22 vom Patienten mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuchs bei Visite 2 (Randomisierung) und bei jeder nachfolgenden Visite bis zum Studienende oder vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt.</p> <p>Im Dossier wird der SNOT-22 wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SNOT-22 Gesamtscores im Vergleich von Baseline zu Woche 52 (Ergebnisse für alle Visiten werden in Anhang 4-G dargestellt) • MID: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des SNOT-22 Gesamtscores um ≥ 8.9 Punkte im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse) • Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des SNOT-22 Gesamtscores um ≥ 16.5 Punkte im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse) • Veränderung der einzelnen Domänen (Nasal, nicht-nasale Symptome, Symptome am Ohr oder Gesicht, Schlaf, Fatigue, emotionale Konsequenzen) und des Gesamtscores von Baseline zu den einzelnen Visiten befinden sich in Anhang 4-G.

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SNOT-22 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der SNOT-22 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes SNOT-22 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.2.4.1 Veränderung des SNOT-22 – RCT

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)	ITT	
	Population	ITT
	N	201
	206	
	Baseline	
	n	198
	205	
	Mittelwert	64.4
	63.7	
	SD	19.04
	17.64	
	Median	64.0
	64.0	
	Min/Max	19 / 110
	17 / 105	

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Woche 52		
n	201	206
Mittelwert	48.7	34.1
SD	26.69	24.89
Median	50.0	29.0
Min/Max	2 / 110	0 / 101
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	198	205
LS Mean (SE)	60.4 (2.63)	42.5 (2.58)
Veränderung LS Mean (SE)	-3.6 (2.63)	-21.6 (2.58)
Differenz	-17.94	
95% Konfidenzintervall	(-25.19, -10.70)	
p-Wert	<0.001	
Hedges' g (95% KI) [1]	-0.48 (-0.68, -0.29)	
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet. Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>	
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.31; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.95)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des SNOT-22“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

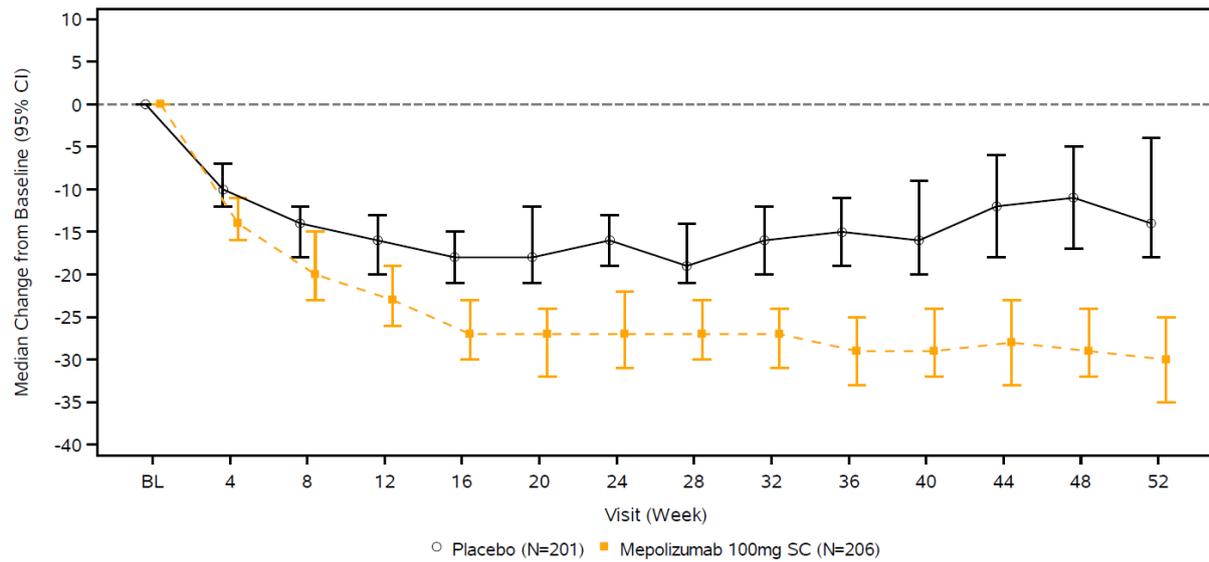


Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des SNOT-22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (43GSK, 2020, Abbildung 2.12)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 4 bis Woche 52 zeigt die mediane Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung im SNOT-22 im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm ab Woche 16 signifikant stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm. Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	ITT	
Population		
N	65	69
Baseline		
n	65	68
Mittelwert	63.1	67.9
SD	19.41	17.16
Median	64.0	69.0
Min/Max	21 / 99	34 / 105
Woche 76		
n	65	69

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Mittelwert	46.4	39.3
SD	28.41	24.25
Median	42.0	37.0
Min/Max	1 / 110	2 / 108
Veränderung zu Baseline in Woche 76		
n	65	68
LS Mean (SE)	58.3 (4.55)	45.0 (4.45)
Veränderung LS Mean (SE)	-7.3 (4.55)	-20.5 (4.45)
Differenz	-13.29	
95% Konfidenzintervall	(-25.93, -0.64)	
p-Wert	0.040	
Hedges' g (95% KI) [1]	-0.36 (-0.70, -0.02)	
statistische Methodik	<p>[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.</p> <p>Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet.</p> <p>Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>	
Quelle: ⁽⁴³⁾ GSK, 2020, Tabelle 2.65) ⁽⁶¹⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.103)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des SNOT-22“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 76.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.2.4.2 SNOT-22 Responder - RCT

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)	ITT	
Population	ITT	
N	201	206
n	198	205
Responder, n (%) [1]	106 (54)	150 (73)
Absolute Risikoreduktion	-0.20	
95% Konfidenzintervall [2]	(-0.29, -0.10)	
Relatives Risiko	0.73	
95% Konfidenzintervall [2]	(0.62, 0.86)	
Unadjustiertes Odds Ratio	0.42	
95% Konfidenzintervall [3]	(0.27, 0.65)	
p-Wert [4]	<0.001	
Odds Ratio [5]	0.41	
95% Konfidenzintervall	(0.27, 0.62)	
p-Wert	<0.001	
statistische Methodik	<p>[1] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 8.9 Punkten gegenüber dem Baselinewert.</p> <p>[2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[3] Exaktes KI.</p> <p>[4] 2-seitiger Fisher's Exact Test.</p> <p>[5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt.</p> <p>Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>	
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.104		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte Verbesserung)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≥ 16.5 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≥ 16.5 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	n	198
	Responder, n (%) [1]	90 (45)
	Absolute Risikoreduktion	-0.24
	95% Konfidenzintervall [2]	(-0.33, -0.13)
	Relatives Risiko	0.66
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.54, 0.79)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.37
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.24, 0.57)
	p-Wert [4]	<0.001
	Odds Ratio [5]	0.35
	95% Konfidenzintervall	(0.23, 0.54)
	p-Wert	<0.001
statistische Methodik	<p>[1] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 16.5 Punkten gegenüber dem Baselinewert.</p> <p>[2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[3] Exaktes KI.</p> <p>[4] 2-seitiger Fisher's Exact Test.</p> <p>[5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt.</p> <p>Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>	
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.210)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „SNOT-22 Responder (≥ 16.5 Punkte Verbesserung)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkte zu Nasenpolypenoperation und SCS – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Nasenpolypenoperation und Reduktion von SCS

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	<p>Bei jeder Visite wurde erfasst, ob sich der Patient einer dokumentierten Nasenpolypenoperation unterzogen hatte. Als Endpunkt im Rahmen dieser Studie war eine Nasenpolypenoperation definiert als jede mit Instrumenten durchgeführte Prozedur, die zu einem Einschnitt und der Entfernung von Gewebe aus der Nasennebenhöhle (Polypektomie) führte. Die Erweiterung der Luftwege in die Nasennebenhöhle (z.B. Ballon-Sinuplastie) wurde in diesen Endpunkt nicht eingeschlossen. Maßnahmen, die an demselben Tag stattfanden, wurden als derselbe chirurgische Eingriff angesehen.</p> <p>Eine klinische Prüfung wurde vor der Entblindung der Behandlung durchgeführt, um alle Ereignisse zu identifizieren, die als Teil dieses Endpunktes angesehen werden konnten. Es wurde auch in die Studiendaten aufgenommen, ob ein Patient eine Sinuplastie erhalten hatte und/oder auf einen Termin für einen Nasenpolypenoperation wartete.</p> <p>Die Anzahl der Zyklen systemischer Steroidbehandlungen und oraler Kortikosteroid-(OCS) Behandlung sowie die Dosis und Dauer der Zyklen wurden in der Patientenakte dokumentiert. Die Dosis eines OCS-Zyklus entsprach der Standard-Dosis der OCS-Behandlung für Patienten mit CRSwNP.</p> <p>Im Rahmen der Studie wurden die Zyklen einer systemischem Steroidbehandlung mit einem Start- und Stopp-Datum von weniger als 7 Tagen als Dauermedikation angesehen und als ein Zyklus gezählt.</p> <p>Im Dossier wird die Reduktion von SCS und Nasenpolypenoperationen wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS (Ergebnisse für alle Visiten werden in Anhang 4-G dargestellt) • Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation (Ergebnisse für alle Visiten werden in Anhang 4-G dargestellt) • Nasenpolypenoperation – Jahresrate (Rate Ratio) • Anteil der Patienten mit ≥ 1 SCS-Behandlung (Responderanalyse) • Zeit bis zur ersten Therapie mit SCS (Ergebnisse für alle Visiten werden in Anhang 4-G 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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nasenpolypenoperation und Endpunkten zu SCS 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
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Nasenpolypenoperation und die Endpunkte zu SCS wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse der Nasenpolypenoperation und den Endpunkten zu SCS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.2.5.1 Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS – RCT

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	n	206
	Patienten mit Ereignis, n (%) [1]	84 (42)
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [2]	56 (27)
	95% Konfidenzintervall	42.6%
		(36.0%, 49.8%)
	Hazard Ratio	27.9%
		0.71
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.50, 1.00)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
p-Wert	0.050	
statistische Methodik	[1] Bei Auftreten beider Ereignisse wird das zuerst aufgetretene Ereignis gezählt. [2] Kaplan-Meier-Schätzer. [3] Geschätzt anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Nasenpolypenscore (zentral abgelesen) (Baseline), VAS-Score für nasale Obstruktion (Baseline), log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut und Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen (1, 2, >2 ordinalskaliert). Hinweis: Umfasst Daten, die bis Woche 52 gemeldet wurden.	
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.55)		

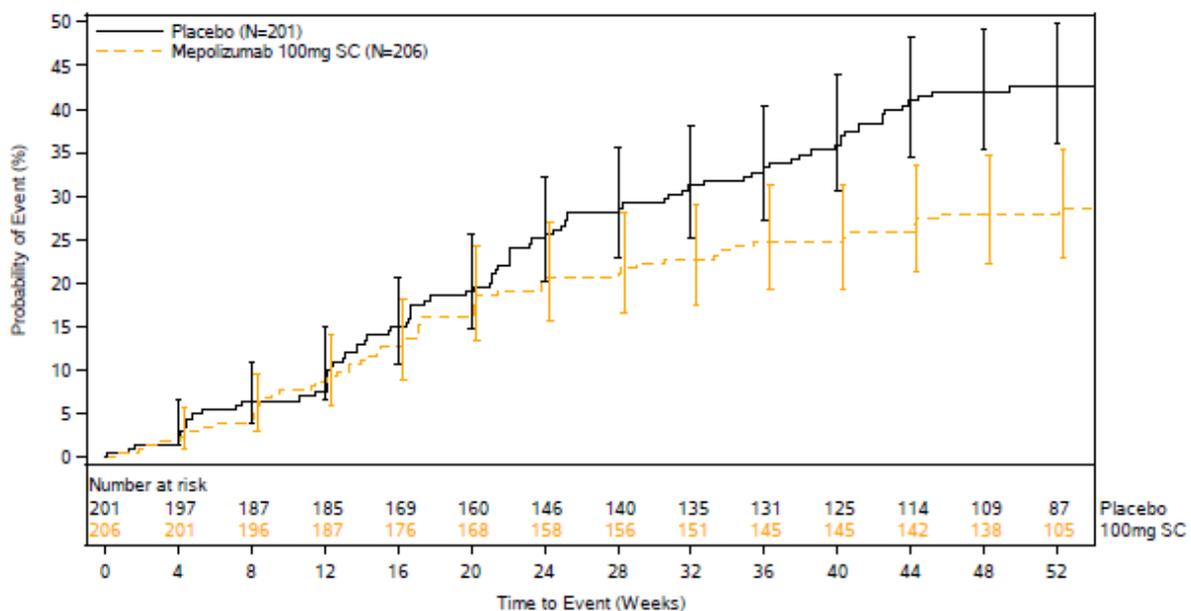


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52 (Quelle: (⁴³GSK, 2020, Abbildung 2.20)

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.5.2 Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation – RCT

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	n	206
	Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (23)
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	23.6%
	95% Konfidenzintervall	(18.3%, 30.3%)
	Hazard Ratio	0.43
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.25, 0.76)
	p-Wert	0.003
statistische Methodik	[1] Kaplan-Meier-Schätzer. [2] Geschätzt anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region,	

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	endoskopischer Nasenpolypenscore (zentral abgelesen) (Baseline), VAS für nasale Obstruktion, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut und Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen (1, 2, >2 ordinalskaliert). Hinweis: Umfasst Daten, die bis Woche 52 gemeldet wurden.	
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.27)		

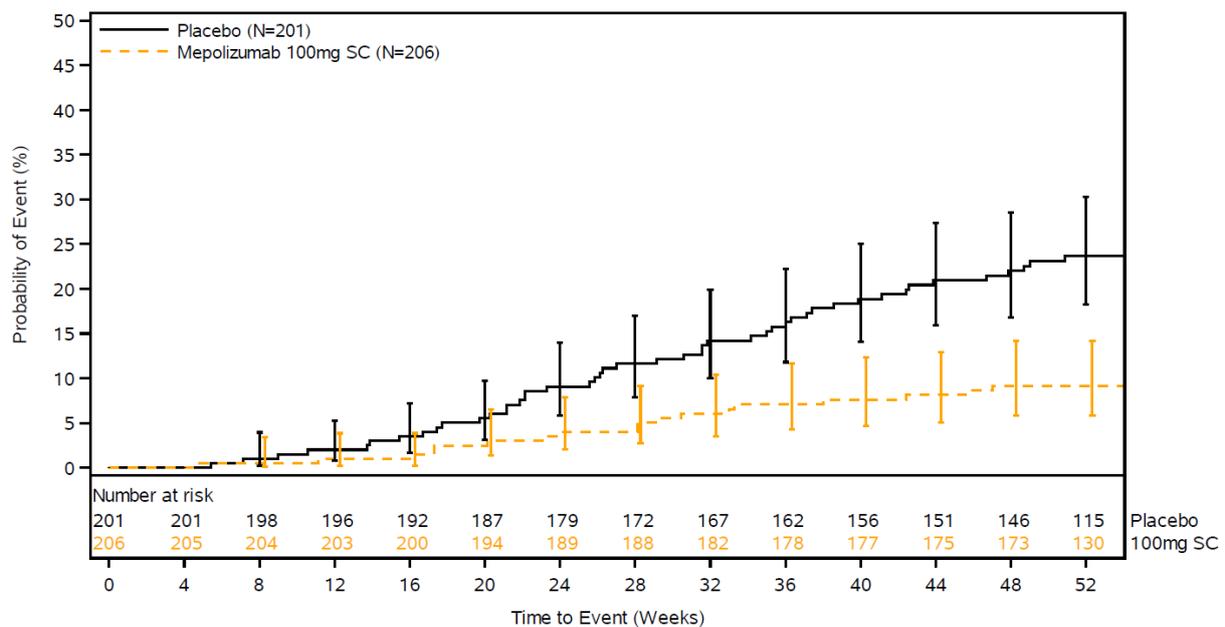


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52 (Quelle: (⁴³GSK, 2020, Abbildung 2.8))

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	65	69
n		
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (31)	6 (9)
Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	30.8%	8.7%
95% Konfidenzintervall	(21.1%, 43.6%)	(4.0%, 18.4%)
Hazard Ratio	0.26	
95% Konfidenzintervall [2]	(0.10, 0.67)	
p-Wert	0.005	
statistische Methodik	[1] Kaplan-Meier-Schätzer. [2] Geschätzt anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, endoskopischer Nasenpolypenscore (zentral abgelesen) (Baseline), VAS für nasale Obstruktion, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut und Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen (1, 2, >2 ordinalskaliert). Hinweis: Umfasst Daten, die bis Woche 52 gemeldet wurden.	
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.86		

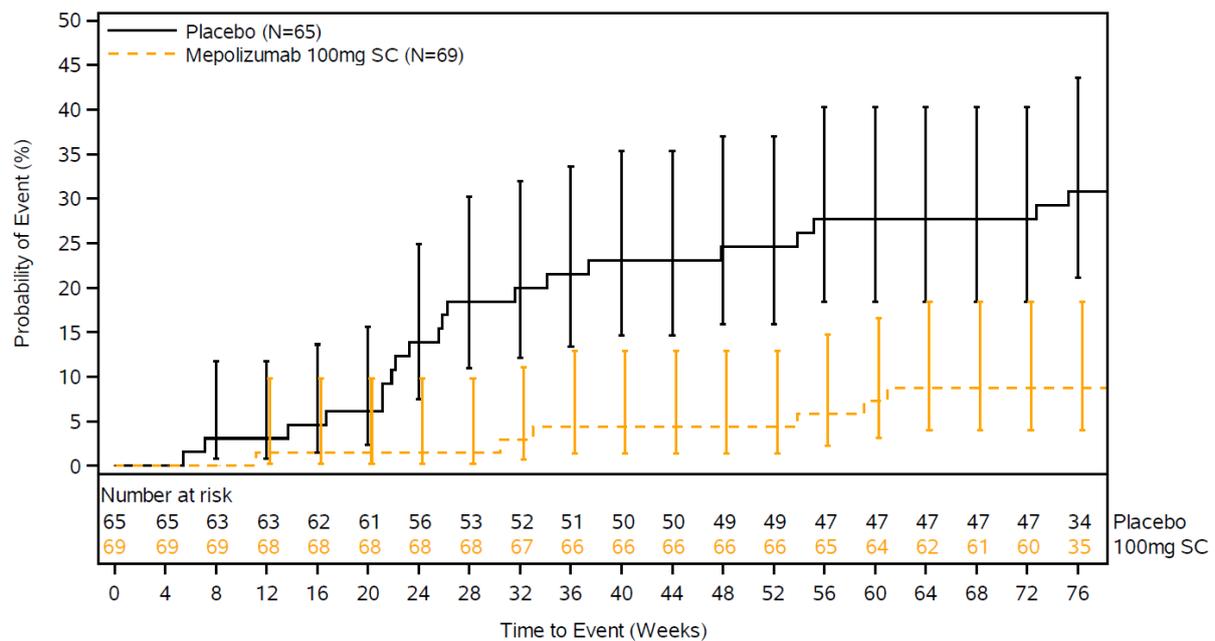


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76 (Quelle: (43GSK, 2020, Abbildung 2.23)

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 76.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.2.5.3 Nasenpolypenoperation – Jahresrate – RCT

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Nasenpolypenoperation – Jahresrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Nasenpolypenoperation – Jahresrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	ITT	
Population		
N	201	206
n	201	206
Patienten mit Operation, n (%)	46 (23)	18 (9)
Jahresrate	0.23	0.10
95% Konfidenzintervall [1]	(0.17, 0.31)	(0.06, 0.15)

Studie	Ergebnisse für Nasenpolypenoperation – Jahresrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Rate Ratio	0.43
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.26, 0.73)
	p-Wert	0.002
statistische Methodik	[1] Die Analyse wurde unter Verwendung eines negativen Binomialmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut und Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen (1, 2, >2 ordinalskaliert), sowie mit dem Logarithmus der Zeit (Jahr) in der Studie bis Woche 52 als Offset-Variable durchgeführt.	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.87)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Nasenpolypenoperation – Jahresrate“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.5.4 Reduktion von SCS – RCT

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Reduktion von SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Reduktion von SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	n	201
	Patienten mit ≥ 1 Therapie, n (%)	74 (37)
	Absolute Risikoreduktion	-0.12
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.21, -0.02)
	Relatives Risiko	0.69
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.50, 0.95)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.58
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.37, 0.91)
	p-Wert [3]	0.014
	Odds Ratio [4]	0.58
	95% Konfidenzintervall	(0.36, 0.92)
	p-Wert	0.020
statistische Methodik	[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [2] Exaktes KI. [3] 2-seitiger Fisher's Exact Test. [4] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Anzahl der OCS-Behandlungen für CRSwNP in den letzten 12 Monaten (0, 1, >1 ordinalskaliert), endoskopischer Nasenpolypenscore (zentral abgelesen) (Baseline), VAS-Score für nasale Obstruktion und log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.	
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.113)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Reduktion von SCS“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Reduktion von SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 76

Studie	Ergebnisse für Reduktion von SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Woche 76	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	65
	n	65
	Patienten mit ≥ 1 Therapie, n (%)	33 (51)
	Absolute Risikoreduktion	-0.19
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.35, -0.02)
	Relatives Risiko	0.63
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.39, 0.96)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.46
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.21, 0.97)
	p-Wert [3]	0.035
	Odds Ratio [4]	0.39
	95% Konfidenzintervall	(0.18, 0.84)
	p-Wert	0.017
statistische Methodik	[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [2] Exaktes KI [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. [5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Anzahl der OCS-Kurse für CRSwNP in den letzten 12 Monaten (0, 1, >1 ordinalskaliert), endoskopischer Nasenpolypenscore (zentral abgelesen) (Baseline), VAS-Score für nasale Obstruktion und log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.114)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Reduktion von SCS“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 76.

4.3.13.1.2.5.5 Zeit bis zur ersten Therapie mit SCS – RCT

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Therapie mit SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Therapie mit SCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	n	201
	Patienten mit Ereignis, n (%)	74 (37)
	Wahrscheinlichkeit für Ereignis [1]	37.5%
	95% Konfidenzintervall	(31.1%, 44.6%)
	Hazard Ratio	0.69
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.48, 0.98)
	p-Wert	0.039
statistische Methodik	[1] Kaplan-Meier-Schätzer. [2] Geschätzt anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, endoskopischer Gesamtscore für Nasenpolypen (zentral abgelesen) (Baseline), VAS für nasale Obstruktion (Baseline), log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut und Anzahl der OCS-Kurse für CRSwNP in den letzten 12 Monaten (0, 1, >1 ordinalskaliert).	
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.115)		

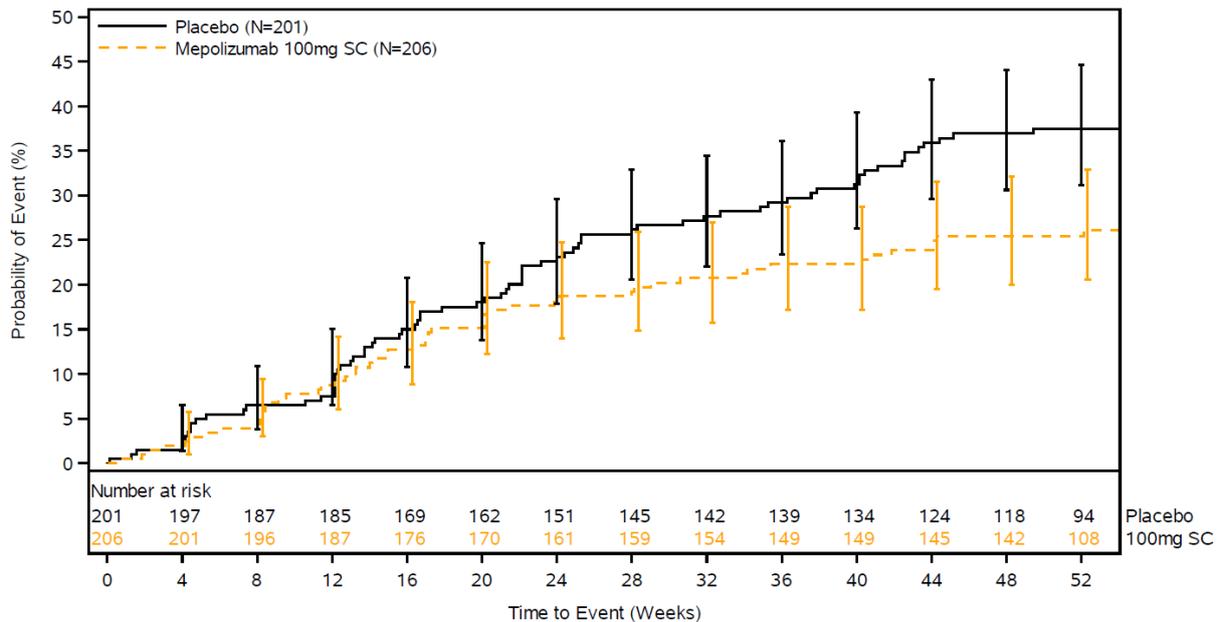


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Therapie mit SCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52 (Quelle: (61GSK, 2021, Abbildung 2.19)

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Therapie mit SCS“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.6 Reduktion von Antibiotika – 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 Reduktion von Antibiotika

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	Im Rahmen des SoC war der Einsatz von Antibiotika erlaubt. Es wurden Art, Dosis und Dauer der Antibiotika-Behandlung erfasst. Im Dossier wird der Anteil der Patienten mit ≥ 1 Antibiotika-Behandlung 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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion von Antibiotika 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
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Reduktion von Antibiotika wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes Reduktion von Antibiotika ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Reduktion von Antibiotika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Reduktion von Antibiotika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	n	201
	Patienten mit ≥ 1 Therapie, n (%)	100 (50)
	Absolute Risikoreduktion	-0.09
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.19, 0.01)
	Relatives Risiko	0.82
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.65, 1.02)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.70
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.46, 1.05)
	p-Wert [3]	0.074
	Odds Ratio [4]	0.69
	95% Konfidenzintervall	(0.47, 1.03)
	p-Wert	0.068
statistische Methodik	[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik [2] Exaktes KI. [3] 2-seitiger Fisher's Exact Test [4] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, endoskopischer Nasenpolypenscore (zentral abgelesen) (Baseline), VAS-Score für nasale Obstruktion (Baseline) und log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Anmerkung: Einschließlich Antibiotikagebrauch aus beliebigen Gründen.	
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.142)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Reduktion von Antibiotika“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.7 Asthma-Exazerbationen – RCT

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung Asthma Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	Bei Patienten mit Asthma als Komorbidität wurden die Asthma Exazerbationen als zusätzlicher Endpunkt erhoben. Eine klinisch signifikante Asthma Exazerbation war definiert als Verschlechterung des Asthmas, das SCS (i.v. oder oral) für mindestens 3 Tage oder eine einzelne intramuskuläre Kortikosteroid-Dosis und/oder einen Besuch in der Notaufnahme und/oder einen Krankenhausaufenthalt wegen Asthma erforderte. Im Dossier wird für alle Patienten mit Asthma der Anteil der Patienten mit ≥ 1 klinisch signifikanten Asthma Exazerbation 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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma Exazerbationen 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
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Asthma Exazerbationen wurden als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes Asthma Exazerbationen ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Asthma Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Asthma Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)	Population	
	ITT	
	N	201
	n [1]	149
	n	149
	Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%) [2]	11 (7)
	Absolute Risikoreduktion	-0.03
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.09, 0.03)
	Relatives Risiko	0.58
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.18, 1.58)

Studie	Ergebnisse für Asthma Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.56
	95% Konfidenzintervall [4]	(0.17, 1.72)
	p-Wert [5]	0.322
	Odds Ratio [5]	0.48
	95% Konfidenzintervall	(0.17, 1.38)
	p-Wert	0.172
statistische Methodik	[1] Patienten mit Asthma als Komorbidität [2] Patienten mit ≥ 1 klinisch signifikante Asthma Exazerbation [3] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik [4] Exaktes KI [5] 2-seitiger Fisher's Exact Test [5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Anzahl der Exazerbationen in den letzten 12 Monaten (0, 1, >1 ordinalskaliert) und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.	
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.116)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Asthma Exazerbationen“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.8 Endpunkte zu 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 4-68: Operationalisierung von ACQ-5

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	<p>Bei Patienten mit Asthma-Komorbidität wurde der Asthma Control Questionnaire 5 (ACQ-5) als zusätzlicher Endpunkt erhoben.</p> <p>Der ACQ-5 ist ein fünf Fragen umfassender Fragebogen, der als ein Maß für die Asthmakontrolle von Patienten entwickelt wurde (³⁵Juniper, et al., 1999; ³⁶Juniper, et al., 2005). Die Fragen sind so gestaltet, dass sie vom Patienten selbst ausgefüllt werden können.</p> <p>Abgefragt wird die Häufigkeit und/oder der Schweregrad der Symptome in der vergangenen Woche (nächtliches Erwachen aufgrund von Symptomen, Symptome beim Aufwachen am Morgen, Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten, Kurzatmigkeit und Keuchen). Die Skala der einzelnen Items reicht von 0-6, wobei 0 (keine Beeinträchtigung) dem besten Wert entspricht. Die Punktzahl für jede Frage wird gemittelt, um den ACQ-5-Score zu erhalten, der einen theoretischen Bereich von 0 bis 6 hat. Ein Wert von ≤ 0.75 bedeutet gut kontrolliertes Asthma und ein Wert von ≥ 1.5 bedeutet unzureichend kontrolliertes Asthma (³⁷Juniper, et al., 2006). Der allgemein akzeptierte MCID für dieses Instrument ist eine Abnahme um ≥ 0.5 des Gesamtscores (³⁶Juniper, et al., 2005).</p> <p>Der ACQ-5 wurde vom Patienten mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuchs bei Visite 2 (Randomisierung) und bei jeder nachfolgenden Visite bis Woche 52 oder vorzeitigem Studienabbruch ausgefüllt.</p> <p>Im Dossier wird der ACQ-5 für alle Patienten mit Asthma wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des ACQ-5 Gesamtscores von Baseline zu Woche 52 • MID: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des ACQ-5 Gesamtscores um ≥ 0.5 Punkte im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse) Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (Abnahme) des ACQ-5 Gesamtscores um ≥ 0.9 Punkte im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse) • Veränderung des ACQ-5 von Baseline zu den einzelnen Visiten befindet sich in Anhang 4-G

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 4-69: 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
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der ACQ-5 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes ACQ-5 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.2.8.1 Veränderung des ACQ-5 – RCT

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)	ITT	
	Population	
	N	201
	n [1]	149
	ITT	
	Baseline	
	n	144
	Mittelwert	2.15
	SD	1.364
	Median	2.00
	Min/Max	0.0/5.2
		138
		2.38
		1.356
		2.20
		0.0/5.6

Studie	Ergebnisse für ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Woche 52		
n	149	139
Mittelwert (SE)	1.74	1.19
SD	1.419	1.207
Median	1.40	0.80
Min/Max	0.0 / 6.0	0.0 / 5.4
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	144	138
LS Mean (SE)	2.80 (0.192)	1.89 (0.196)
Veränderung LS Mean (SE)	0.54 (0.192)	-0.38 (0.196)
Differenz	-0.92	
95% Konfidenzintervall	(-1.46, -0.38)	
p-Wert	<0.001	
Hedges' g (95% KI) [2]	-0.40 (-0.63, -0.16)	
statistische Methodik	<p>[1] Patienten mit Asthma-Komorbidität [2] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: 2 Mepolizumab- und 5 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet.</p>	
Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.61; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.133)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des ACQ-5“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

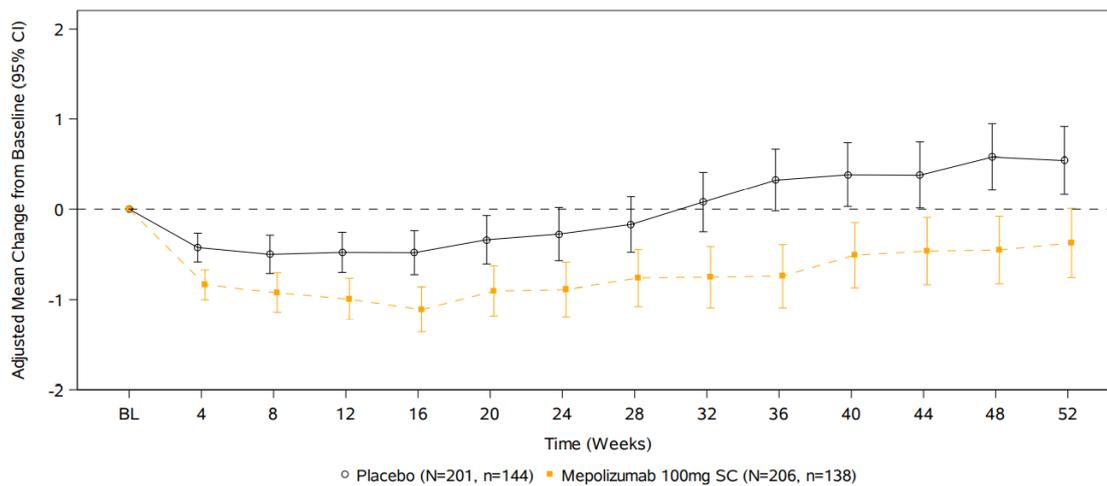


Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des ACQ-5 bei Patienten mit Asthma-Komorbidität (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: ⁶²GSK, 2021, Abbildung 27.5)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 4 bis Woche 52 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach ACQ-5 im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm. Ab Woche 32 ist der Unterschied signifikant und die Asthma-Komorbidität verschlechtert sich im Vergleich zu Baseline im Kontrollarm.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.8.2 ACQ-5 Responder– RCT

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für ACQ-5 Responder (≥ 0.5 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für ACQ-5 Responder (≥ 0.5 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	n [1]	149
	n	144
	Responder, n (%) [2]	51 (35)
	Absolute Risikoreduktion	-0.21
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.32, -0.08)
	Relatives Risiko	0.63
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.46, 0.83)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.42
	95% Konfidenzintervall [4]	(0.25, 0.70)
	p-Wert [5]	<0.001
	Odds Ratio [6]	0.41
	95% Konfidenzintervall	(0.24, 0.70)
	p-Wert	0.001
statistische Methodik	[1] Patienten mit Asthma- Komorbidität [2] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 0.5 Punkten gegenüber dem Baselinewert. [3] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik. [4] Exaktes KI. [5] 2-seitiger Fisher's Exact Test [6] Die Analyse wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo. Hinweis: 2 Mepolizumab- und 5 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse	

Studie	Ergebnisse für ACQ-5 Responder (≥ 0.5 Punkte Verbesserung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	ausgeschlossen. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor dem Besuch, Patienten, die ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie aus der Studie ausgeschieden sind, und Patienten mit fehlenden Besuchsdaten wird die schlechtmöglichste Punktzahl über alle Patienten zugewiesen.	
Quelle: ⁽⁶¹⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.124)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „ACQ-5 Responder (≥ 0.5 Punkte Verbesserung)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für ACQ-5 Responder (≥ 0.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für ACQ-5 Responder (≥ 0.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	201
	n [1]	149
	n	144
	Responder, n (%) [2]	43 (30)
	Absolute Risikoreduktion	-0.17
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.28, -0.04)
	Relatives Risiko	0.64
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.46, 0.90)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.49
	95% Konfidenzintervall [4]	(0.29, 0.83)
	p-Wert [5]	0.005
	Odds Ratio [6]	0.49
	95% Konfidenzintervall	(0.28, 0.85)
	p-Wert	0.011

Studie	Ergebnisse für ACQ-5 Responder (≥ 0.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
statistische Methodik	<p>[1] Patienten mit Asthma-Komorbidität</p> <p>[2] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 0.9 Punkten gegenüber dem Baselinewert.</p> <p>[3] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik.</p> <p>[4] Exaktes KI</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[6] Die Analyse wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt.</p> <p>Hinweis: Odds Ratio < 1, Relatives Risiko < 1, Absolute Risikoreduktion < 0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Hinweis: 2 Mepolizumab- und 5 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor dem Besuch, Patienten, die ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie aus der Studie ausgeschieden sind, und Patienten mit fehlenden Besuchsdaten wird die schlechtestmögliche Punktzahl über alle Patienten zugewiesen.</p>	
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.132)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „ACQ-5 Responder (≥ 0.9 Punkte Verbesserung)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.13.1.3 Lebensqualität

4.3.13.1.3.1 Endpunkte zu SF-36 – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	<p>Der SF-36 Version 2 (v2) ist ein Fragebogen bestehend aus 36 Items, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) in einer Vielzahl von Situationen erfasst. Der SF-36 v2 erfasst 8 Gesundheitsdomänen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten aufgrund von Gesundheitsproblemen (körperliche Funktionsfähigkeit); 2. Einschränkungen bei sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen (soziale Funktionsfähigkeit); 3. Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aufgrund von körperlichen Gesundheitsproblemen (körperliche Rollenfunktion); 4. körperliche Schmerzen; 5. allgemeine psychische Gesundheit (psychisches Wohlbefinden); 6. Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aufgrund von emotionalen Problemen (emotionale Rollenfunktion); 7. Energie und Müdigkeit (Vitalität) 8. allgemeine Gesundheitswahrnehmung. <p>Der SF-36 v2 hat außerdem zwei Summenscores: (1) körperlicher Summenscore (PCS) und (2) mentaler Summenscore (MCS)</p> <p>Die Gesundheitsdomänen werden auf einer Skala von 0-100 bewertet, wobei höhere Punktzahlen einen besseren Gesundheitszustand anzeigen.</p> <p>Der SF-36 wurde bei Visite 2 (Randomisierung), bei folgenden Visiten (Visite 3, 5, 7, 9, 11, 13) bis einschließlich Visite 15 (Woche 52) und bei jeder Visite während der Nachbeobachtung ohne Behandlung oder bis zum vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt.</p> <p>Im Dossier wird der SF-36 wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SF-36 PCS von Baseline zu Woche 52 (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Veränderung des SF-36 MCS von Baseline zu Woche 52 (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Veränderung der SF-36 Gesundheitsdomänen von Baseline zu Woche 52 (dargestellt in Anhang 4-G) • MID: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse) • MID: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS um ≥ 5 Punkte im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse)

- Responsechwelle nach IQWiG (15%): Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS um ≥ 9.4 Punkte im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse)
- Responsechwelle nach IQWiG (15%): Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS um ≥ 9.6 Punkte im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse)

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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 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
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der SF-36 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes SF-36 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.1 Veränderung des SF-36 – RCT

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	201
	206	
	Baseline	
	n [1]	198
	Mittelwert	69.34
	SD	24.041
	Median	75.00
	Min/Max	0.00 / 100.0
	Woche 52	
	n	200
	Mittelwert	75.85
	SD	23.575
	Median	85.00
	Min/Max	0.00 / 100.0
	Veränderung zu Baseline in Woche 52	
	n	198
	LS Mean (SE)	54.37 (2.769)
	Veränderung LS Mean (SE)	-13.69 (2.769)
	Differenz	16.11
	95% Konfidenzintervall	(8.47, 23.75)
	p-Wert	<0.001
	Hedges' g (95% KI) [1]	0.41 (0.22, 0.61)
statistische Methodik	[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für	

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
<p>Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.</p> <p>Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet.</p> <p>Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>		
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.59; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.170)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des SF-36 PCS“ für den PCS einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

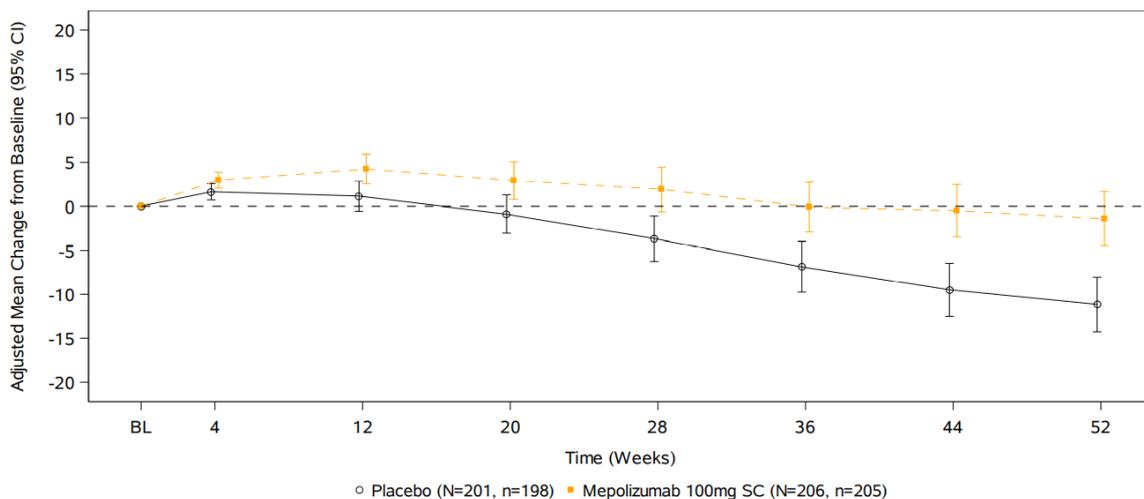


Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des SF-36 PCS (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (⁶²GSK, 2021, Abbildung 27.6)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm zeigt eine höhere physische Lebensqualität nach SF-36 im Vergleich zu Baseline bis Woche 28. Zwischen Woche 36 und 52 bleibt der PCS im Mepolizumab-Arm stabil, während der PCS im

Kontrollarm ab Woche 28 unter Ausgangsniveau fällt und bis zum Studienende stetig absinkt. Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite und Gesundheitsdomäne befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	201	206
Baseline		
n [1]	198	205
Mittelwert	64.62	62.15
SD	20.202	19.573
Median	70.00	65.00
Min/Max	0.0 / 100.0	5.0 / 100.0
Woche 52		
n	200	206
Mittelwert	66.58	70.87
SD	21.633	20.700
Median	70.00	75.00
Min/Max	0.0 / 100.0	5.0 / 100.0
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	198	205
LS Mean (SE)	49.31 (2.475)	60.13 (2.432)
Veränderung LS Mean (SE)	-14.05 (2.475)	-3.23 (2.432)
Differenz	10.82	
95% Konfidenzintervall	(3.99, 17.65)	
p-Wert	0.002	
Hedges' g (95% KI) [1]	0.31 (0.11, 0.51)	
statistische Methodik	[1] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene	

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird. Hinweis: Patienten mit einer Nasenpolypenoperation/Sinuplastie vor der Visite, Patienten, die die Studie ohne Nasenpolypenoperation/Sinuplastie verlassen haben, und Patienten mit fehlenden Visitedaten wird der schlechtestmögliche Wert aller Patienten zugeordnet. Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.		
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.59; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.177)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des SF-36 MCS“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

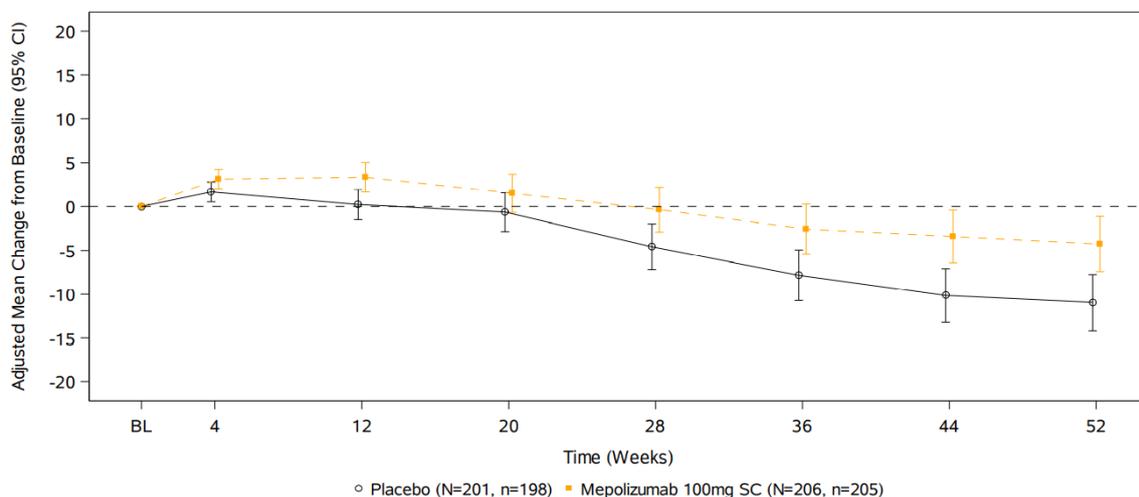


Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von SF-36 MCS (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁶²GSK, 2021, Abbildung 27.7)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm zeigt eine höhere mentale Lebensqualität nach SF-36 im Vergleich zu Baseline bis Woche 20. Eine (leichte) Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Baseline ist im Mepolizumab-Arm ab Woche 36 zu erkennen, wohingegen bereits ab Woche 20 die Lebensqualität im

Kontrollarm stetig sinkt. Zu jedem Zeitpunkt liegt die mittlere gemessene Lebensqualität nach SF-36 MCS des Mepolizumab-Arms über dem des Kontrollarms.

Die zusätzlichen Ergebnisse pro Visite und Gesundheitsdomäne befinden sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.2 SF-36 Responder – RCT

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für SF-36 PCS Responder (PCS \geq 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SF-36 PCS Responder (PCS \geq 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)	ITT	
Population	ITT	
N	201	206
n	198	205
Responder, n (%)	49 (25)	109 (53)
Absolute Risikoreduktion	-0.28	
95% Konfidenzintervall [1]	(-0.37, -0.19)	
Relatives Risiko	0.47	
95% Konfidenzintervall [1]	(0.33, 0.61)	
Unadjustiertes Odds Ratio	0.29	
95% Konfidenzintervall [2]	(0.19, 0.45)	
p-Wert [3]	<0.001	
Odds Ratio [4]	0.26	
95% Konfidenzintervall	(0.16, 0.41)	
p-Wert	<0.001	
statistische Methodik	[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik. [2] Exaktes KI. [3] 2-seitiger Fisher's Exact Test [4] Die Analyse wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo. Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.	
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.150)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „SF-36 PCS Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für SF-36 MCS Responder (MCS ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SF-36 MCS Responder (MCS ≥ 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	n	198
	Responder, n (%)	54 (27)
	Absolute Risikoreduktion	-0.12
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.21, -0.02)
	Relatives Risiko	0.69
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.50, 0.95)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.57
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.37, 0.89)
	p-Wert [3]	0.011
	Odds Ratio [4]	0.54
	95% Konfidenzintervall	(0.34, 0.86)
	p-Wert	0.009
statistische Methodik	[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik. [2] Exaktes KI [3] 2-seitiger Fisher's Exact Test [4] Die Analyse wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio < 1 , Relatives Risiko < 1 , Absolute Risikoreduktion < 0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo. Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.159)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „SF-36 MCS Responder (≥ 5 Punkte Verbesserung)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für SF-36 PCS Responder (PCS ≥ 9.4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS ≥ 9.4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	n	198
	Responder, n (%)	32 (16)
	Absolute Risikoreduktion	-0.23
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.32, -0.14)
	Relatives Risiko	0.41
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.27, 0.59)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.30
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.18, 0.48)
	p-Wert [3]	<0.001
	Odds Ratio [4]	0.25
	95% Konfidenzintervall	(0.14, 0.42)
	p-Wert	<0.001
statistische Methodik	[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik. [2] Exaktes KI [3] 2-seitiger Fisher's Exact Test [4] Die Analyse wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo. Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.225)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „SF-36 PCS Responder (≥ 9.4 Punkte Verbesserung)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für SF-36 MCS Responder (MCS ≥ 9.6 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SF-36 MCS Responder (MCS ≥ 9.6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Woche 52		
	Kontrolle	Mepolizumab	
205687 (SYNAPSE)	Population		
	ITT		
	N	201	206
	n	198	205
	Responder, n (%)	27 (14)	59 (29)
	Absolute Risikoreduktion	-0.15	
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.23, -0.06)	
	Relatives Risiko	0.47	
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.30, 0.72)	
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.39	
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.23, 0.66)	
	p-Wert [3]	<0.001	
	Odds Ratio [4]	0.33	
	95% Konfidenzintervall	(0.19, 0.59)	
	p-Wert	<0.001	
	statistische Methodik	<p>[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik.</p> <p>[2] Exaktes KI.</p> <p>[3] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[4] Die Analyse wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt.</p> <p>Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Absolute Risikoreduktion <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Placebo.</p> <p>Hinweis: 1 Mepolizumab- und 3 Placebo-Patienten mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>	
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.226)			

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „SF-36 MCS Responder (≥ 9.6 Punkte Verbesserung)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.13.1.3.2 WPAI – RCT

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von WPAI

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	<p>Der WPAI-Fragebogen ist ein Instrument, um Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten zu messen (⁴⁰Reilly, et al., 1993; ⁴¹Reilly, 2021). Er misst die Auswirkung von gesundheitlichen Problemen auf die Fähigkeit zu arbeiten und Alltagsaktivitäten zu bewältigen. Der WPAI - Allgemeine Gesundheit konnte selbstständig oder durch einen Interviewer durchgeführt werden und bestand aus 6 Fragen.</p> <p>Die Ergebnisse wurden als prozentuale Beeinträchtigung angegeben (0 bis 100%), wobei eine höhere Prozentzahl eine stärkere Verringerung der Produktivität und stärkere Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten anzeigt. (⁴⁰Reilly, et al., 1993). Der WPAI - Allgemeine Gesundheit wurde von den Teilnehmern im elektronischen Tagebuch zu Visite 2 (Randomisierung) ausgefüllt und dann zu jeder nachfolgenden Visite bis zum regulären Studienende oder einem vorzeitigen Studienabbruch.</p> <p>Im Dossier wird der WPAI wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) von Baseline zu Woche 52 • Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) von Baseline zu Woche 52 • Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) von Baseline zu Woche 52 • Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) von Baseline zu Woche 52 <p>Die Veränderung des WPAI pro Visite ist dargestellt in Anhang 4-G.</p>

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI 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
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der WPAI wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes WPAI ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	206	
	Baseline	
	n	151
	Mittelwert	5.0
	SD	12.88
	Median	0.0
	Min/Max	0 / 100

Studie	Ergebnisse für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Woche 52		
n	115	130
Mittelwert	6.4	4.3
SD	17.59	12.63
Median	0.0	0.0
Min/Max	0/ 100	0/ 51
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n [1]	148	151
n [2]	111	121
LS Mean (SE)	7.9 (1.46)	4.7 (1.40)
Veränderung LS Mean (SE)	2.9 (1.46)	-0.3 (1.40)
Differenz	-3.18	
95% Konfidenzintervall	(-7.16, 0.81)	
p-Wert	0.118	
Hedges' g (95% KI) [3]	-0.21 (-0.46, 0.05)	
statistische Methodik	<p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen/mehrere Zeitpunkte.</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt.</p> <p>[3] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.</p>	
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.60; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.178)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

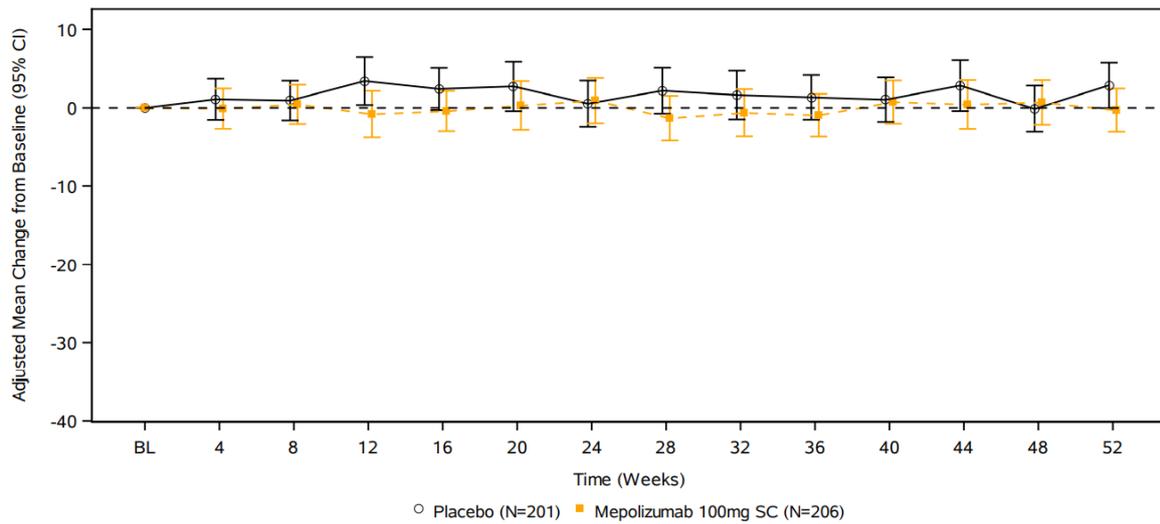


Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: ⁶²GSK, 2021, Abbildung 27.16)

Im zeitlichen Verlauf lässt sich kein deutlicher Behandlungsunterschied erkennen. Der Mepolizumab-Arm zeigt in einigen Wochen sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung in Bezug zur versäumten Arbeitszeit aufgrund von Krankheit, wohingegen im Kontrollarm keine Verbesserung sichtbar wird.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	ITT	
Population		
N	201	206
Baseline		
n	148	151
Mittelwert	50.1	48.1
SD	30.77	28.95
Median	55.0	50.0
Min/Max	0 / 100	0 / 100
Woche 52		

Studie	Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
n	113	128
Mittelwert	22.9	18.5
SD	25.45	23.71
Median	10.0	10.0
Min/Max	0 / 100	0 / 90
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n [1]	144	150
n [2]	107	118
LS Mean (SE)	23.9 (2.06)	20.6 (2.00)
Veränderung LS Mean (SE)	-25.2 (2.06)	-28.4 (2.00)
Differenz	-3.21	
95% Konfidenzintervall	(-8.86, 2.43)	
p-Wert	0.264	
Hedges' g (95% KI) [3]	-0.15 (-0.41, 0.11)	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen/mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.	
Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.60; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.186)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

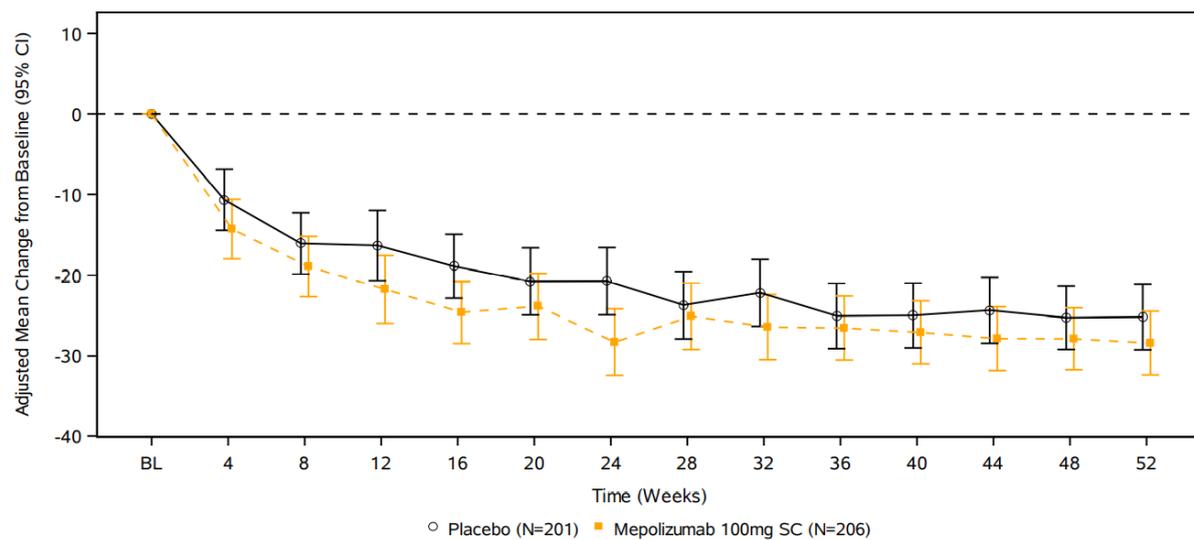


Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (62)GSK, 2021, Abbildung 27.17)

Im zeitlichen Verlauf lässt sich ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab erkennen. Der Mepolizumab-Arm wie auch der Kontrollarm zeigen in den Wochen 4 - 52 eine Verbesserung in Bezug auf die Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	201	206
Baseline		
n	151	153
Mittelwert	50.8	49.5
SD	31.82	29.76
Median	57.1	50.0
Min/Max	0 / 100	0 / 100
Woche 52		
n	115	130
Mittelwert	27.0	20.6
SD	28.69	26.40
Median	20.0	10.0
Min/Max	0 / 100	0 / 91
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n [1]	148	151
n [2]	111	121
LS Mean (SE)	28.5 (2.35)	22.7 (2.29)
Veränderung LS Mean (SE)	-21.9 (2.35)	-27.7 (2.29)
Differenz	-5.80	
95% Konfidenzintervall	(-12.25, 0.64)	
p-Wert	0.078	
Hedges' g (95% KI) [3]	-0.23 (-0.49, 0.03)	
statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen/mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der	

Studie	Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.		
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.60; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.194)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

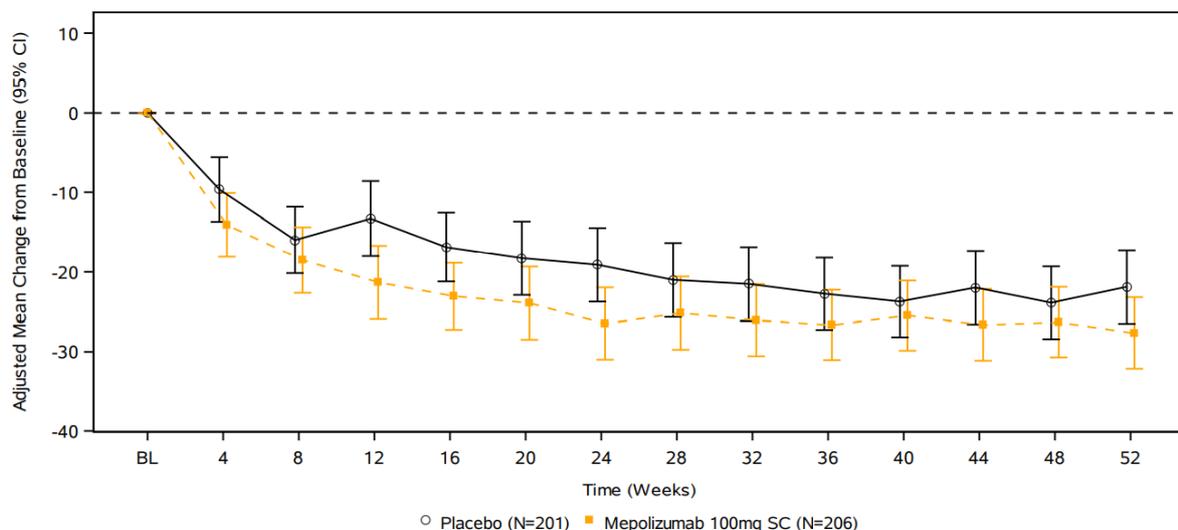


Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (⁶²GSK, 2021, Abbildung 27.18))

Im zeitlichen Verlauf lässt sich ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab erkennen. Der Mepolizumab-Arm wie auch der Kontrollarm zeigen in den Wochen 4 - 52 eine Verbesserung in Bezug auf die Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm zu jedem Zeitpunkt stärker ausgeprägt ist.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	201	206
Baseline		
n	198	204
Mittelwert	53.2	53.4
SD	29.07	27.99
Median	60.0	60.0
Min/Max	0 / 100	0 / 100
Woche 52		
n	176	185
Mittelwert	27.1	19.2
SD	28.14	24.09
Median	20.0	10.0
Min/Max	0 / 100	0 / 100
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n [1]	197	204
n [2]	175	183
LS Mean (SE)	28.0 (1.77)	20.2 (1.74)
Veränderung LS Mean (SE)	-25.3 (1.77)	-33.1 (1.74)
Differenz	-7.80	
95% Konfidenzintervall	(-12.67, -2.93)	
p-Wert	0.002	
Hedges' g (95% KI) [3]	-0.33 (-0.54, -0.12)	
statistische Methodik	<p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen/mehrere Zeitpunkte.</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt.</p> <p>[3] Abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE.</p> <p>Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der</p>	

Studie	Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.		
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 2.60; ⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.202)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

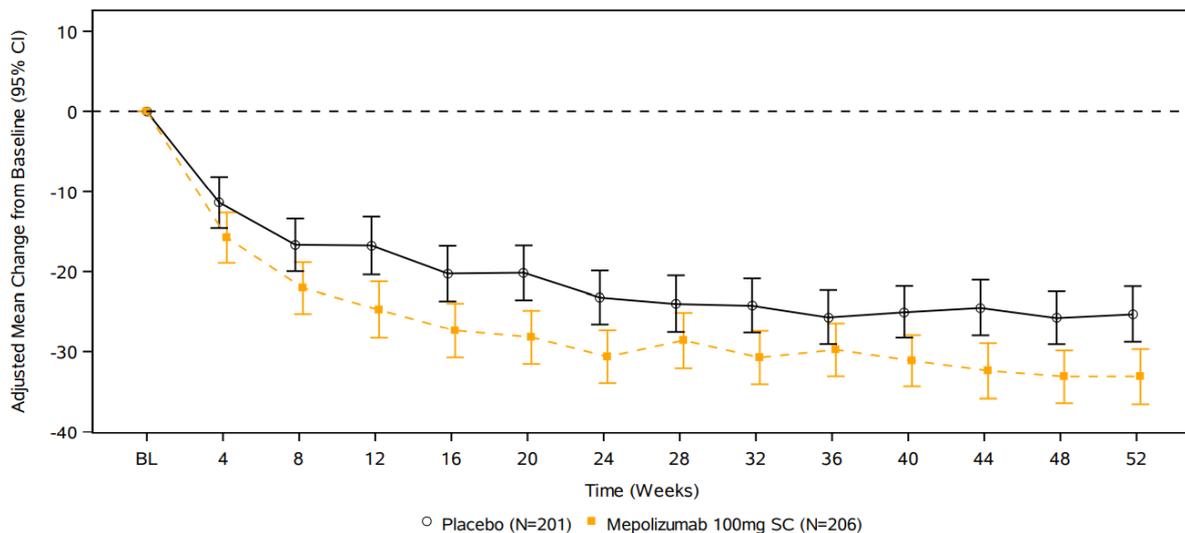


Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung von WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) (Mixed Model Repeated Measures) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Quelle: (⁶²GSK, 2021, Abbildung 27.19)

Im zeitlichen Verlauf lässt sich ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab erkennen. Der Mepolizumab-Arm wie auch der Kontrollarm zeigen in den Wochen 4 - 52 eine Verbesserung in Bezug zur Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist und sich von Woche 44 bis Woche 52 signifikant vom Kontrollarm unterscheidet.

Die zugehörigen Ergebnisse pro Visite befinden sich in Anhang 4-G.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkte zu 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 4-87: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
205687 (SYNAPSE)	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei einem Patienten, während der Behandlung mit Studienmedikation,, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise einen ursächlichen Zusammenhang zur Studienmedikation haben musste. Daher konnte ein UE jedes nachteilige und ungewollte Zeichen (inkl. klinisch signifikante abnormale Laborergebnisse), jedes Symptom oder jede Erkrankung sein, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation steht. Die Erfassung erfolgt unabhängig von der Einstufung des kausalen Zusammenhangs.</p> <p>UEs konnten das Auftreten neuer Erkrankungen und die Exazerbation bereits bestehender Erkrankungen umfassen.</p> <p>Alle UEs wurden im elektronischen Case Report Form (eCRF) des Patienten erfasst. Begleiterkrankungen, die bereits vor Eintritt in die Studie bestanden, wurden nicht als UEs gewertet, es sei denn, sie verschlimmerten sich während des Behandlungszeitraums. Vorbestehende Erkrankungen wurden im eCRF dokumentiert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA kodiert.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)</u></p> <p>Die Definition von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) (nicht tödlich) unterschied sich von unerwünschten Ereignissen nur hinsichtlich der Kriterien, die zu einer Einstufung als schwerwiegend führen. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das dosisunabhängig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlich war, • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte,

- in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Untauglichkeit resultierte,
- eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler beim Nachkommen der Studienpatientin zur Folge hatte,
- als wichtig erachtet wurde. Dies war dann der Fall, wenn nach angemessener klinischer Beurteilung festgestellt wurde, dass diese die Patientin gefährden könnten und möglicherweise medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderten, um ein SUE zu verhindern.

Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Bei „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ handelt es sich um alle Studienabbrüche, die aufgrund eines UE erfolgten.

Studienabbrüche wegen UEs waren definiert durch alle berichteten unerwünschten Ereignisse, die zu einem dauerhaften Ende der Einnahme der Studienmedikation, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Definition von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UESI) und anderer UEs von Interesse unterschied sich von den allgemeinen UEs nur hinsichtlich der Auswahl von spezifischen UEs für eine der Gruppen der UEs von speziellem Interesse.

Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind im Folgenden aufgeführt: Systemische Reaktionen, Anaphylaxie, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, alle Infektionen, potenzielle opportunistische Infektionen, Neoplasien, maligne Erkrankungen, Herzerkrankungen sowie schwerwiegende kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse.

Untersuchungen zur Sicherheit wurden zu jeder Visite durchgeführt, angefangen mit Visite 2 (Randomisierung) bis zur letzten Visite innerhalb der Nachbeobachtungsphase. Zusätzliche, ungeplante Untersuchungen (wie z.B. Vitalzeichen, körperliche Untersuchungen und Labortests) konnten im Rahmen der Studie jederzeit durchgeführt werden, wenn diese klinisch indiziert waren, um eine geeignete Überwachung der Sicherheit zu gewährleisten.

Im Dossier werden die unerwünschten Ereignisse wie folgt dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) (keine Darstellung nach SOC & PT wegen zu weniger Ereignisse)
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (keine Darstellung nach SOC & PT wegen zu weniger Ereignisse)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

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

Tabelle 4-88: 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
205687 (SYNAPSE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Unerwünschte Ereignisse wurden als Sicherheitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population.

Für die Analyse der Endpunkte zu Unerwünschte Ereignisse ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.4.1.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	SAF
	N=201	N=206
	Anzahl Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	168 (84) 169 (82)
	Odds Ratio	0.90
	95% Konfidenzintervall	(0.52, 1.55)
	Relatives Risiko	0.98
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.89, 1.08)
	Absolute Risikoreduktion	-0.02
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.09, 0.06)
	p-Wert [2]	0.696
Statistische Methodik	[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik. [2] 2-seitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2021, Tabelle 37.1)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
	Kontrolle	Mepolizumab	OR (95% KI) p-Wert [3]	RR (95% KI) [2]	ARR (95% KI) [2]
205687 (SYNAPSE)	SAF				
Population	N=201	N=206			
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	136 (68)	122 (59)	0.69 (0.45, 1.06) 0.081	0.88 (0.75, 1.02)	-0.08 (-0.18, 0.01)
Nasopharyngitis	46 (23)	52 (25)	1.14 (0.70, 1.84) 0.643	1.10 (0.78, 1.59)	0.02 (-0.06, 0.11)
Sinusitis	22 (11)	10 (5)	0.42 (0.17, 0.95) 0.027	0.44 (0.19, 0.98)	-0.06 (-0.12, - 0.01)
Akute Sinusitis	13 (6)	13 (6)	0.97 (0.40, 2.35) >0.999	0.98 (0.45, 2.12)	0.00 (-0.05, 0.05)
Infektion der oberen Atemwege	14 (7)	12 (6)	0.83 (0.34, 1.98) 0.689	0.84 (0.36, 1.80)	-0.01 (-0.06, 0.04)
Bronchitis	13 (6)	10 (5)	0.74 (0.28, 1.87) 0.525	0.75 (0.30, 1.68)	-0.02 (-0.07, 0.03)
Mittelohrentzündung	10 (5)	5 (2)	0.48 (0.13, 1.56) 0.197	0.49 (0.11, 1.44)	-0.03 (-0.07, 0.01)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	74 (37)	65 (32)	0.79 (0.51, 1.22) 0.296	0.86 (0.64, 1.13)	-0.05 (-0.15, 0.04)
Epistaxis	18 (9)	17 (8)	0.91 (0.43, 1.95) 0.861	0.92 (0.47, 1.80)	-0.01 (-0.06, 0.05)
Oropharyngealer Schmerz	10 (5)	16 (8)	1.61 (0.67, 4.07) 0.312	1.56 (0.72, 3.62)	0.03 (-0.02, 0.08)
Nasale Polypen	16 (8)	8 (4)	0.47 (0.17, 1.19) 0.094	0.49 (0.18, 1.11)	-0.04 (-0.09, 0.01)
Asthma	18 (9)	4 (2)	0.20 (0.05, 0.63) 0.002	0.22 (0.05, 0.62)	-0.07 (-0.12, - 0.02)
Husten	13 (6)	7 (3)	0.51 (0.17, 1.41) 0.174	0.53 (0.18, 1.27)	-0.03 (-0.08, 0.01)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
	Kontrolle	Mepolizumab	OR (95% KI) p-Wert [3]	RR (95% KI) [2]	ARR (95% KI) [2]
Population	SAF				
	N=201	N=206			
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]			
Erkrankungen des Nervensystems	56 (28)	51 (25)	0.85 (0.53, 1.36) 0.501	0.89 (0.63, 1.24)	-0.03 (-0.12, 0.06)
Kopfschmerzen	44 (22)	37 (18)	0.78 (0.46, 1.31) 0.324	0.82 (0.54, 1.22)	-0.04 (-0.12, 0.04)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	38 (19)	40 (19)	1.03 (0.61, 1.75) 0.901	1.03 (0.67, 1.56)	0.01 (-0.07, 0.08)
Rückenschmerzen	14 (7)	15 (7)	1.05 (0.46, 2.42) >0.999	1.05 (0.50, 2.21)	0.00 (-0.05, 0.06)
Arthralgie	5 (2)	13 (6)	2.64 (0.86, 9.62) 0.089	2.54 (0.94, 14.33)	0.04 (0.00, 0.08)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (18)	38 (18)	1.00 (0.59, 1.71) >0.999	1.00 (0.65, 1.53)	0.00 (-0.08, 0.08)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (11)	27 (13)	1.17 (0.62, 2.22) 0.652	1.15 (0.66, 2.04)	0.02 (-0.05, 0.08)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (10)	17 (8)	0.77 (0.37, 1.59) 0.498	0.79 (0.40, 1.48)	-0.02 (-0.08, 0.04)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	16 (8)	15 (7)	0.91 (0.41, 2.02) 0.853	0.91 (0.45, 1.84)	-0.01 (-0.06, 0.05)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (5)	19 (9)	1.94 (0.83, 4.80) 0.123	1.85 (0.88, 4.33)	0.04 (-0.01, 0.10)
Gefäßerkrankungen	10 (5)	9 (4)	0.87 (0.31, 2.45) 0.818	0.88 (0.32, 2.22)	-0.01 (-0.05, 0.04)
Psychiatrischen Erkrankungen	7 (3)	11 (5)	1.56 (0.54, 4.86) 0.471	1.53 (0.60, 4.33)	0.02 (-0.02, 0.06)
Augenerkrankungen	10 (5)	5 (2)	0.48 (0.13, 1.56) 0.197	0.49 (0.11, 1.44)	-0.03 (-0.07, 0.01)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab			
Population	SAF				
	N=201	N=206			
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]	OR (95% KI) p-Wert [3]	RR (95% KI) [2]	ARR (95% KI) [2]
Statistische Methodik	[1] Patienten mit mindestens einer UE während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik [3] 2-seitiger Fisher's Exact Test				
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2021, Tabelle 37.3)					

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ für Sinusitis und Asthma einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab. Die restlichen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.4.1.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	SAF
	N=201	N=206
	Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	13 (6) 12 (6)
	Odds Ratio	0.89
	95% Konfidenzintervall	(0.36, 2.19)
	Relatives Risiko	0.90
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.38, 2.04)
	Absolute Risikoreduktion	-0.01
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.06, 0.04)
	p-Wert [2]	0.838
statistische Methodik	[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik [2] 2-seitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2021, Tabelle 37.9)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Auf die Darstellung der SUEs nach SOC & PT wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen verzichtet (Kein Ereignis trat bei $\geq 5\%$ der Patienten oder bei ≥ 10 und $\geq 1\%$ der Patienten auf).

4.3.1.3.1.4.1.3 Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	SAF
	N=201	N=206
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation, der zu einem Studienabbruch führte, n (%)	4 (2)
	Odds Ratio	0.98
	95% Konfidenzintervall	(0.18, 5.31)
	Relatives Risiko	0.98
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.22, 4.33)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0.00
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.03, 0.03)
	p-Wert [2]	>0.999
statistische Methodik	[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik. [2] 2-seitiger Fisher's Exact Test	
Quelle: (60GSK, 2021, Tabelle 37.6)		

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
Population	SAF	
	N=201	N=206
Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation, das zu einem Studienabbruch führte, n (%)	4 (2%)	4 (2%)
PT	n [1]	n [1]
fokal segmentale Glomerulosklerose	1	0
Ekzem	1	0
Burnout Syndrom	1	0
akute Pankreatitis	1	0
Beinvenenthrombose	0	1
Lungenembolie	0	1
Angioödem	0	1
Oberbauchschmerzen	0	1
Diarrhoe	0	1
Kopfschmerzen	0	1
Athralgie	0	1
[1] Ereignisse nach PT werden pro Patient nur einmal gezählt Quelle: ⁴³ GSK, 2020, Tabelle 55)		

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.4.1.4 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

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

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT				
	Kontrolle	Mepolizumab			
205687 (SYNAPSE)					
Population	SAF				
	N=201	N=206	OR (95% KI) p-Wert [8]	RR (95% KI) [7]	ARR (95% KI) [7]
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]			
Systemische Reaktionen	1 (<1)	2 (<1)	1.96 (0.10, 116.25) >0.999	1.95 (0.18, 53.09)	0.00 (-0.02, 0.03)
Allergie (Typ I Überempfindlichkeitsreaktion)	0	2 (<1)	∞ (0.28, ∞) 0.499	∞ (0.36, ∞)	0.01 (-0.01, 0.03)
Andere Reaktionen	1 (<1)	0	0.00 (0.00, 18.54) 0.494	0.00 (0.00, 14.33)	0.00 (-0.03, 0.01)
Anaphylaxie	0	0			
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle	2 (<1)	5 (2)	2.48 (0.40, 26.22) 0.449	2.44 (0.49, 22.78)	0.01 (-0.01, 0.05)
Alle Infektionen [2]	136 (68)	122 (59)	0.69 (0.45, 1.06) 0.081	0.88 (0.75, 1.02)	-0.08 (-0.18, 0.01)
Schwerwiegende Infektionen	4 (2)	1 (<1)	0.24 (0.00, 2.46) 0.211	0.24 (0.01, 1.80)	-0.02 (-0.05, 0.01)
Potenzielle opportunistische Infektionen [3]	7 (3)	3 (1)	0.41 (0.07, 1.83) 0.216	0.42 (0.07, 1.56)	-0.02 (-0.06, 0.01)
Neoplasien [2]	3 (1)	5 (2)	1.64 (0.31, 10.70) 0.724	1.63 (0.36, 14.33)	0.01 (-0.02, 0.04)
Maligne Erkrankungen [4]	2 (<1)	0	0.00 (0.00, 3.38) 0.243	0.00 (0.00, 2.65)	-0.01 (-0.04, 0.01)
Herzerkrankungen [2]	3 (1)	1 (<1)	0.32 (0.01, 4.06) 0.367	0.33 (0.01, 3.21)	-0.01 (-0.04, 0.01)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT				
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab			
Population		SAF			
	N=201	N=206			
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]	OR (95% KI) p-Wert [8]	RR (95% KI) [7]	ARR (95% KI) [7]
Schwerwiegende Herzerkrankungen	0	1 (<1)	∞ (0.05, ∞) >0.999	∞ (0.08, ∞)	0.00 (-0.01, 0.03)
Schwerwiegende kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse [5]	2 (<1)	1 (<1)	0.49 (0.01, 9.41) 0.619	0.49 (0.02, 5.43)	-0.01 (-0.03, 0.02)
Schwerwiegende ischämische Ereignisse [6]	1 (<1)	1 (<1)	0.98 (0.01, 76.96) >0.999	0.98 (0.03, 32.67)	0.00 (-0.02, 0.02)
Statistische Methodik	<p>[1] Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation</p> <p>[2] Infektionen aus Infektionen und Befall System Organ Class (SOC). Neoplasien von Neoplasien gutartige, bösartige und nicht spezifizierte (einschließlich Zysten und Polypen) SOC. Herzerkrankungen von Herzerkrankungen SOC.</p> <p>[3] Identifiziert auf der Grundlage einer veröffentlichten Liste von Erregern und/oder Präsentationen spezifischer Erreger, die als opportunistische Infektionen im Rahmen einer Biologika-Therapie zu betrachten sind (63 Winthrop, et al., 2015).</p> <p>[4] Identifiziert anhand der SOC für gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) und der Standard-MedDRA-Abfragen (SMQs).</p> <p>[5] Schwerwiegende kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse (CVT), identifiziert anhand der SOC Herzerkrankungen, der SOC Gefäßerkrankungen und der SMQs.</p> <p>[6] Untergruppe der schwerwiegenden CVT-Ereignisse, die durch SMQs identifiziert wurden.</p> <p>[7] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik.</p> <p>[8] 2-seitiger Fisher's Exact Test.</p>				
Quelle: ⁶⁰ GSK, 2021, Tabelle 37.14)					

Die Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT“ keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

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 (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulation ist durch das Anwendungsgebiet abgedeckt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-95 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt 205687 (SYNAPSE)	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Anzahl Nasenpolypen- operationen	Baseline Nasenpolypen- score	Ethnie	Asthma	Eosinophile im Blut
Mortalität	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Nasenpolypen- score	●	●	●	●	●	○	●	●	●
VAS	●	●	●	●	●	○	●	●	●
UPSIT	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
SNOT-22	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Nasenpolypen- operation	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Reduktion von OCS	○	○	○	○	○	○	n.d.	●	n.d.
Reduktion von Antibiotika	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Asthma- Exazerbationen	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.

Endpunkt 205687 (SYNAPSE)	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Anzahl Nasenpolypen- operationen	Baseline Nasenpolypen- score	Ethnie	Asthma	Eosinophile im Blut
ACQ-5	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
SF-36	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
WPAI	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
UEs	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
UEs nach SOC/PT	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
SUEs (nicht tödlich)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
SUEs (tödlich)	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Studienabbruch wegen UEs	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
UEs von besonderem Interesse	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p>									
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahr					Ethnie: Kaukasisch vs Asia tisch vs				
Geschlecht: männlich vs weiblich					Afro-Amerikanisch/ afrikanische Abstammung				
Region: Europa vs USA vs Rest der Welt					Asthma: ja vs nein				
Bestehende AERD: ja vs nein					Eosinophile im Blut zu Baseline:				
Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2					≤0.3 GI/L vs >0.3 bis ≤0.5 GI/L vs >0.5 bis ≤0.7 GI/L vs >0.7 GI/L				
Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5									

Da es in der Studie 205687 (SYNAPSE) zu keinem Todesfall kam, konnten für diesen Endpunkt keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-15 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur

Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

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

4.3.1.3.2.1 A priori geplante Subgruppenanalysen

Zusätzlich zu den für das vorliegende Nutzendossier durchgeführten Subgruppenanalysen werden die a priori geplanten Subgruppenanalysen, die in der Studie durchgeführt wurden, dargestellt.

Für die ko-primären Endpunkte (Nasenpolypenscore und VAS Nasale Obstruktion) wurden Subgruppenanalysen für die Kategorien Geschlecht, Alter, Ethnie, Region, Asthma, bestehende AERD, Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen und der Eosinophile im Blut zu Baseline durchgeführt. Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 1 SCS Therapie“ wurde eine Subgruppenanalyse für die Kategorie Asthma durchgeführt.

Tabelle 4-96: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung des Nasenpolypenscores in Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung des Nasenpolypenscores in Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N	201
	n	201
	Median	0.0
	Differenz	-0.73
	95% Konfidenzintervall [1]	(-1.11, -0.34)
	Responder, n (%) [2]	57 (28)
		104 (50)

Studie	Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung des Nasenpolypenscores in Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Subgruppen		
Asthma: ja		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	149	140
Median	0.0	-1.0
Differenz	-1.00	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.40, -0.60)	
Responder, n (%) [2]	44 (30)	74 (53)
Asthma: nein		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	52	66
Median	0.0	0.0
Differenz	-0.42	
95% Konfidenzintervall [1]	(-0.98, 0.13)	
Responder, n (%) [2]	13 (25)	30 (45)
Bestehende AERD: ja		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	63	45
Median	0.0	-1.0
Differenz	-0.89	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.73, -0.05)	
Responder, n (%) [2]	13 (21)	23 (51)
Bestehende AERD: nein		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	138	161
Median	0.0	-1.0
Differenz	-0.50	
95% Konfidenzintervall [1]	(-0.89, -0.11)	
Responder, n (%) [2]	44 (32)	81 (50)

Studie	Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung des Nasenpolypenscores in Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	81	108
Median	0.0	-1.0
Differenz	-1.00	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.51, -0.49)	
Responder, n (%) [2]	29 (36)	60 (56)
Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 2		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	47	47
Median	0.0	0.0
Differenz	0.00	
95% Konfidenzintervall [1]	(-0.80, 0.80)	
Responder, n (%) [2]	15 (32)	19 (40)
Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: >2		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	73	51
Median	0.0	0.0
Differenz	-0.20	
95% Konfidenzintervall [1]	(-0.86, 0.46)	
Responder, n (%) [2]	13 (18)	25 (49)
Eosinophile im Blut: ≤0.3 GI/L		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	66	69
Median	0.0	-1.0
Differenz	-0.80	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.43, -0.17)	
Responder, n (%) [2]	19 (29)	35 (51)

Studie	Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung des Nasenpolypenscores in Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Eosinophile im Blut: >0.3 bis ≤0.5 GI/L		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	59	60
Median	0.0	0.0
Differenz	-0.33	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.05, 0.38)	
Responder, n (%) [2]	20 (34)	29 (48)
Eosinophile im Blut: >0.5 bis ≤0.7 GI/L		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	26	28
Median	1.0	-1.0
Differenz	-2.00	
95% Konfidenzintervall [1]	(-3.16, -0.84)	
Responder, n (%) [2]	4 (15)	16 (57)
Eosinophile im Blut: >0.7 GI/L		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	50	49
Median	0.0	0.0
Differenz	0.00	
95% Konfidenzintervall [1]	(-0.68, 0.68)	
Responder, n (%) [2]	14 (28)	24 (49)
Region: Europa		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	85	86
Median	0.0	-1.0
Differenz	-1.00	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.59, -0.41)	
Responder, n (%) [2]	24 (28)	45 (52)

Studie	Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung des Nasenpolypenscores in Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Region: USA		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	28	28
Median	0.0	0.0
Differenz	-0.39	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.14, 0.36)	
Responder, n (%) [2]	6 (21)	11 (39)
Region: Rest der Welt		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	88	92
Median	0.0	-1.0
Differenz	-1.00	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.60, -0.40)	
Responder, n (%) [2]	27 (31)	48 (52)
Alter: 18-<40		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	52	64
Median	0.0	-0.5
Differenz	-0.43	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.04, 0.19)	
Responder, n (%) [2]	17 (33)	32 (50)
Alter: 40-<65		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	122	113
Median	0.0	0.0
Differenz	-0.65	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.10, -0.20)	
Responder, n (%) [2]	30 (25)	56 (50)

Studie	Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung des Nasenpolypenscores in Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Alter: ≥65		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	27	29
Median	0.0	-1.0
Differenz	-1.00	
95% Konfidenzintervall [1]	(-2.17, 0.17)	
Responder, n (%) [2]	10 (37)	16 (55)
Geschlecht: männlich		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	125	139
Median	0.0	0.0
Differenz	0.00	
95% Konfidenzintervall [1]	(-0.38, 0.38)	
Responder, n (%) [2]	36 (29)	65 (47)
Geschlecht: weiblich		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	76	67
Median	0.0	-1.0
Differenz	-1.00	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.59, -0.41)	
Responder, n (%) [2]	21 (28)	39 (58)
Ethnie: Kaukasisch		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	187	192
Median	0.0	-1.0
Differenz	-1.00	
95% Konfidenzintervall [1]	(-1.36, -0.64)	
Responder, n (%) [2]	55 (28)	99 (52)

Studie	Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung des Nasenpolypenscores in Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Ethnie: Asiatisch		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	9	9
Median	0.0	1.0
Differenz	NBB	
95% Konfidenzintervall [1]	NBB	
Responder, n (%) [2]	3 (33)	3 (33)
Ethnie: Afro-Amerikanisch / afrikanische Abstammung		
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n	5	5
Median	0.0	1.0
Differenz	NBB	
95% Konfidenzintervall [1]	NBB	
Responder, n (%) [2]	2 (40)	2 (40)
statistische Methodik	[1] Quantile Regression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert des Nasenpolypenscores und log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut. [2] Definiert als Patient mit einer Verbesserung von ≥ 1 Punkt(en) gegenüber dem Baselinewert, ohne dass vor dieser Visite eine Nasenpolypenoperation/Sinuplastie durchgeführt wurde.	
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 25)		

In der Studie 205687 (SYNAPSE) zeigte sich in den a priori geplanten Subgruppenanalysen für den Nasenpolypenscore keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Mepolizumab über alle geprüften Subgruppen hin.

Tabelle 4-97: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für die Veränderung der VAS Nasale Obstruktion in Woche 49-52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnis Subgruppenanalysen für die Veränderung der VAS Nasale Obstruktion in Woche 49-52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	201
	n	206
	Median	201
	Differenz	-0.82
	95% Konfidenzintervall [1]	-4.42
		-3.14
		(-4.09, -2.18)
Subgruppen		
Asthma: ja		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
	n	149
	Median	140
	Differenz	-0.75
	95% Konfidenzintervall [1]	-4.27
		-2.88
		(-3.97, -1.79)
Asthma: nein		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
	n	52
	Median	66
	Differenz	-1.40
	95% Konfidenzintervall [1]	-4.69
		-3.12
		(-5.23, -1.02)
Bestehende AERD: ja		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
	n	63
	Median	45
	Differenz	-0.04
	95% Konfidenzintervall [1]	-4.97
		-4.43
		(-5.82, -3.03)
Bestehende AERD: nein		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
	n	138
	Median	161
	Differenz	-1.67
		-4.31
		-2.42

Studie	Ergebnis Subgruppenanalysen für die Veränderung der VAS Nasale Obstruktion in Woche 49-52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	95% Konfidenzintervall [1]	(-3.67, -1.18)
Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	81	108
Median	-2.15	-4.74
Differenz	-2.46	
95% Konfidenzintervall [1]	(-3.94, -0.97)	
Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 2		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	47	47
Median	-0.75	-4.31
Differenz	-0.77	
95% Konfidenzintervall [1]	(-3.27, 1.72)	
Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: >2		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	73	51
Median	-0.22	-3.49
Differenz	-3.50	
95% Konfidenzintervall [1]	(-4.90, -2.10)	
Eosinophile im Blut: ≤0.3 GI/L		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	66	69
Median	-2.37	-4.31
Differenz	-1.88	
95% Konfidenzintervall [1]	(-3.89, 0.13)	
Eosinophile im Blut: >0.3 bis ≤0.5 GI/L		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	59	60
Median	-1.36	-5.87
Differenz	-4.30	
95% Konfidenzintervall [1]	(-6.37, -2.24)	

Studie	Ergebnis Subgruppenanalysen für die Veränderung der VAS Nasale Obstruktion in Woche 49-52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Eosinophile im Blut: >0.5 bis ≤0.7 GI/L		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	26	28
Median	-0.14	-3.35
Differenz	-3.58	
95% Konfidenzintervall [1]	(-5.84, -1.32)	
Eosinophile im Blut: >0.7 GI/L		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	50	49
Median	0.00	-4.40
Differenz	-3.55	
95% Konfidenzintervall [1]	(-5.40, -1.71)	
Region: Europa		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	85	86
Median	-1.01	-4.27
Differenz	-3.44	
95% Konfidenzintervall [1]	(-4.92, -1.97)	
Region: USA		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	28	28
Median	0.00	-2.66
Differenz	-1.39	
95% Konfidenzintervall [1]	(-3.02, 0.23)	
Region: Rest der Welt		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	88	92
Median	-1.87	-5.64
Differenz	-4.42	
95% Konfidenzintervall [1]	(-6.66, -2.18)	

Studie	Ergebnis Subgruppenanalysen für die Veränderung der VAS Nasale Obstruktion in Woche 49-52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Alter: 18-<40		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	52	64
Median	-0.98	-3.46
Differenz	-1.54	
95% Konfidenzintervall [1]	(-3.34, 0.26)	
Alter: 40-<65		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	122	113
Median	-0.63	-4.97
Differenz	-3.64	
95% Konfidenzintervall [1]	(-4.73, -2.56)	
Alter: ≥65		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	27	29
Median	-2.67	-5.07
Differenz	-0.16	
95% Konfidenzintervall [1]	(-3.22, 2.91)	
Geschlecht: männlich		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	125	139
Median	-1.36	-4.11
Differenz	-2.59	
95% Konfidenzintervall [1]	(-3.85, -1.34)	
Geschlecht: weiblich		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	76	67
Median	-0.23	-4.98
Differenz	-3.80	
95% Konfidenzintervall [1]	(-5.31, -2.29)	

Studie	Ergebnis Subgruppenanalysen für die Veränderung der VAS Nasale Obstruktion in Woche 49-52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Ethnie: Kaukasisch		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	187	192
Median	-1.01	-4.78
Differenz	-3.36	
95% Konfidenzintervall [1]	(-4.37, -2.36)	
Ethnie: Asiatisch		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	9	9
Median	-0.04	-0.34
Differenz	NBB	
95% Konfidenzintervall [1]	NBB	
Ethnie: Afro-Amerikanisch / afrikanische Abstammung		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	5	5
Median	0.00	-0.10
Differenz	NBB	
95% Konfidenzintervall [1]	NBB	
statistische Methodik	[1] Quantilsregression mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert der VAS Nasale Obstruktion und log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut.	
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 27)		

In der Studie 205687 (SYNAPSE) zeigte sich in den a priori geplanten Subgruppenanalysen für die VAS Nasale Obstruktion keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Mepolizumab über alle geprüften Subgruppen hin.

Tabelle 4-98: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für den Anteil mit ≥ 1 SCS Therapie in Woche 49-52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnis Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 SCS Therapie in Woche 49-52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	201
		206
Asthma: ja		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	149	140
Gesamtzahl SCS Therapien	100	56
Patienten mit ≥ 1 SCS Therapie n (%)	56 (38)	37 (26)
Odds Ratio ¹	0.56	
95% Konfidenzintervall [1]	(0.32, 0.98)	
Asthma: nein		
Veränderung zu Baseline in Woche 49-52		
n	52	66
Gesamtzahl SCS Therapien	24	26
Patienten mit ≥ 1 SCS Therapie n (%)	18 (35)	15 (23)
Odds Ratio ¹	0.64	
95% Konfidenzintervall [1]	(0.26, 1.56)	
¹ Logistische Regression mit den Kovariaten Region, Anzahl an OCS-Dosen in letzten 12 Monaten (0, 1, >1), Baselinewert des Nasenpolypenscore, Baselinewert der VAS Nasale Obstruktion und log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut		

In der Studie 205687 (SYNAPSE) zeigte sich in der a priori geplanten Subgruppenanalyse für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 SCS Therapie keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Mepolizumab bei Patienten mit und ohne Asthma Komorbidität hin.

4.3.1.3.2.2 Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Im Folgenden werden die im Rahmen der Dossiererstellung durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Im Falle eines signifikanten Interaktionsterms ist die entsprechende Subgruppenanalyse ergänzend abgebildet. Die Subgruppenanalysen mit nicht-signifikanten Interaktionstermen sind in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen zu Nasenpolypenscore – RCT

Tabelle 4-99: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des Nasenpolypenscore für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypen- operationen	Baseline Nasenpolypen- score
Nasenpolypen- score	p=0.136	p=0.545	p=0.536	p=0.764	p=0.682	p=0.058
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.8)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung des Nasenpolypenscore“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalysen zu Nasenpolypenscore Responder – RCT

Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Nasenpolypenscore Responder für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypen- operationen	Baseline Nasenpolypen- score
Nasenpolypen- score Responder	p=0.719	p=0.233	p=0.993	p=0.262	p=0.146	p=0.070
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.17)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Nasenpolypenscore Responder“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen zu VAS Symptom Gesamtscore – RCT

Tabelle 4-101: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Symptom Gesamtscore für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypen- operationen	Baseline Nasenpolypen- score
VAS Symptom Gesamtscore	p=0.863	p=0.463	p=0.617	p=0.251	p=0.128	p=0.228
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: ⁽⁶¹⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.34)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „VAS Symptom Gesamtscore“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen zu VAS Nasale Obstruktion – RCT

Tabelle 4-102: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Nasale Obstruktion für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypen- operationen	Baseline Nasenpolypen- score
VAS Nasale Obstruktion	p=0.692	p=0.506	p=0.789	p=0.149	p=0.222	p=0.089
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: ⁽⁶¹⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.25)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „VAS Nasale Obstruktion“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen zu VAS Nasaler Ausfluss – RCT

Tabelle 4-103: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Nasaler Ausfluss für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
VAS Nasaler Ausfluss	p=0.936	p=0.292	p=0.699	p=0.417	p=0.112	p=0.165
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.52)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „VAS Nasaler Ausfluss“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.6 Subgruppenanalysen zu VAS Schleim im Rachenraum – RCT

Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Schleim im Rachenraum für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
VAS Schleim im Rachen	p=0.886	p=0.635	p=0.695	p=0.932	p=0.373	p=0.093
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.61)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „VAS Schleim im Rachenraum“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.7 Subgruppenanalysen zu VAS Schmerzen/Druckgefühl im Gesichtsbereich – RCT

Tabelle 4-105: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Schmerzen/Druckgefühl im Gesichtsbereich für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
VAS Schmerz im Gesicht	p=0.937	p=0.972	p=0.352	p=0.173	p=0.202	p=0.327
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (61GSK, 2021, Tabelle 27.70)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „VAS Schmerzen/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.8 Subgruppenanalysen zu VAS Verlust des Geruchssinns– RCT

Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu VAS Verlust des Geruchssinns für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
VAS Verlust des Geruchssinns	p=0.205	p=0.498	p=0.936	p=0.738	p=0.118	p=0.646
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (61GSK, 2021, Tabelle 27.43)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „VAS Verlust des Geruchssinns“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.9 Subgruppenanalysen zu UPSIT – RCT

Tabelle 4-107: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu UPSIT für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
UPSIT	p=0.548	p=0.445	p=0.655	p=0.082	p=0.956	p=0.234
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: ⁽⁶¹⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.141)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „UPSIT“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.10 Subgruppenanalysen zu SNOT-22 – RCT

Tabelle 4-108: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SNOT-22 für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
SNOT-22	p=0.596	p=0.092	p=0.251	p=0.056	p=0.464	p=0.256
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: ⁽⁶¹⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.102)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „SNOT-22“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.11 Subgruppenanalysen zu SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte) – RCTTabelle 4-109: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte) für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte)	p=0.414	p=0.042	p=0.692	p=0.951	p=0.147	p=0.012
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥ 65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥ 5			
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.111)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte)“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) ein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Geschlecht“ und „Baseline Nasenpolypenscore“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-110: Ergebnis der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht“ für SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	201	206
Geschlecht: männlich		
n [1]	125	139
n	123	138
Responder, n (%)	70 (57)	96 (70)
Absolute Risikoreduktion	-0.13	
95% Konfidenzintervall [2]	(-0.24, -0.01)	
Relatives Risiko	0.82	
95% Konfidenzintervall [2]	(0.67, 0.99)	
Unadjustiertes Odds Ratio	0.58	
95% Konfidenzintervall [3]	(0.34, 0.99)	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Geschlecht“ für SNOT -22 Responder (≥8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	p-Wert [4]	0.039
	Odds Ratio [5]	0.56
	95% Konfidenzintervall	(0.33, 0.95)
	p-Wert	0.031
Geschlecht: weiblich		
	n [1]	76
	n	75
	Responder, n (%)	36 (48)
	Absolute Risikoreduktion	-0.33
	95% Konfidenzintervall [2]	(-0.47, -0.16)
	Relatives Risiko	0.60
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.44, 0.78)
	Unadjustiertes Odds Ratio	0.22
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.10, 0.50)
	p-Wert [4]	<0.001
	Odds Ratio [5]	0.21
	95% Konfidenzintervall	(0.09, 0.46)
	p-Wert	<0.001
statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten in der Subgruppe [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Basis der Score-Statistik [3] Exaktes KI [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test [5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt. Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Kontrolle. Hinweis: 1 Mepolizumab Patient und 3 Patienten aus dem Kontrollarm mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.	
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.106)		

In der Studie 205687 (SYNAPSE) zeigen sich für die Subgruppen „männlich“ sowie „weiblich“ statistisch signifikante Effekte zugunsten von Mepolizumab – die gleiche Effektrichtung wie die der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-111: Ergebnis der Subgruppenanalysen „Baseline Nasenpolypenscore“ für SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Baseline Nasenpolypenscore“ für SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	201	206
Baseline Nasenpolypenscore: <5		
n [1]	40	35
n	40	34
Responder, n (%)	31 (78)	24 (71)
Absolute Risikoreduktion		0.07
95% Konfidenzintervall [2]		(-0.14, 0.28)
Relatives Risiko		1.10
95% Konfidenzintervall [2]		(0.82, 1.52)
Unadjustiertes Odds Ratio		1.43
95% Konfidenzintervall [3]		(0.44, 4.68)
p-Wert [4]		0.596
Odds Ratio [5]		1.26
95% Konfidenzintervall		(0.42, 3.81)
p-Wert		0.678
Baseline Nasenpolypenscore: ≥ 5		
n [1]	161	171
n	158	171
Responder, n (%)	75 (47)	126 (74)
Absolute Risikoreduktion		-0.26
95% Konfidenzintervall [2]		(-0.36, -0.15)
Relatives Risiko		0.64
95% Konfidenzintervall [2]		(0.52, 0.78)
Unadjustiertes Odds Ratio		0.32
95% Konfidenzintervall [3]		(0.20, 0.53)
p-Wert [4]		<0.001
Odds Ratio [5]		0.31

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu „Baseline Nasenpolypenscore“ für SNOT-22 Responder (≥ 8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	95% Konfidenzintervall	(0.20, 0.50)
	p-Wert	<0.001
statistische Methodik	<p>[1] Anzahl Patienten in der Subgruppe</p> <p>[2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Basis der Score-Statistik</p> <p>[3] Exaktes KI</p> <p>[4] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>[5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, geografische Region, Baselinewert und $\log(e)$ Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut durchgeführt.</p> <p>Hinweis: Odds Ratio <1, Relatives Risiko <1, Risikodifferenz <0 entsprechen einem Vorteil von Mepolizumab gegenüber Kontrolle.</p> <p>Hinweis: 1 Mepolizumab Patient und 3 Patienten aus dem Kontrollarm mit fehlendem Baselinewert wurden aus der Analyse ausgeschlossen.</p>	
Quelle: ⁽⁶⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.110)		

In der Studie 205687 (SYNAPSE) zeigt sich für die Subgruppe „Baseline Nasenpolypenscore: ≥ 5 “ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mepolizumab – die gleiche Effektrichtung wie die der Gesamtpopulation. Die Subgruppe „Baseline Nasenpolypenscore: < 5 “ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt auf.

4.3.1.3.2.2.12 Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS – RCT

Tabelle 4-112: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS	p=0.593	p=0.429	p=0.686	p=0.291	p=0.062	p=0.306
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: ⁽⁶¹⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.85)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation oder Therapie mit SCS“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.13 Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation – RCT

Tabelle 4-113: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation	p=0.933	p=0.118	p=0.357	p=0.735	p=0.352	p=0.752
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: ⁽⁶¹⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.78)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.14 Subgruppenanalysen zu Nasenpolypenoperation – Jahresrate – RCT

Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Nasenpolypenoperation – Jahresrate für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
Nasenpolypenoperation – Jahresrate	p=0.842	p=0.140	p=0.491	p=0.954	p=0.608	p=0.720
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (61 GSK, 2021, Tabelle 27.94)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Nasenpolypenoperation – Jahresrate“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.15 Subgruppenanalysen zu Reduktion von Antibiotika – RCT

Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Reduktion von Antibiotika für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
Reduktion von Antibiotika	p=0.327	p=0.294	p=0.308	p=0.215	p=0.624	p=0.722
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (61 GSK, 2021, Tabelle 27.149)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Reduktion von Antibiotika“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.16 Subgruppenanalysen zu Asthma Exazerbationen – RCT

Tabelle 4-116: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Asthma Exazerbationen für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
Asthma Exazerbationen	p=0.762	p=0.603	p=0.753	p=0.344	p=0.084	p=0.397
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.123)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Asthma Exazerbationen“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.17 Subgruppenanalysen zu ACQ-5 Responder (≥0.5 Punkte) - RCT

Tabelle 4-117: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu ACQ-5 Responder (≥0.5 Punkte) für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
ACQ-5 Responder	p=0.581	p=0.263	p=0.699	p=0.336	p=0.148	p=0.372
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.131)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „ACQ-5 Responder (≥0.5 Punkte)“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.18 Subgruppenanalysen zu SF-36 PCS Responder (PCS \geq 5 Punkte) – RCT

Tabelle 4-118: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 PCS Responder (PCS \geq 5 Punkte) für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
SF-36 PCS Responder	p=0.284	p=0.901	p=0.052	p=0.754	p=0.250	p=0.799
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs \geq 65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs \geq 5			
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.157)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „SF-36 PCS Responder (PCS \geq 5 Punkte)“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.19 Subgruppenanalysen zu SF-36 MCS Responder (MCS \geq 5 Punkte) – RCT

Tabelle 4-119: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 MCS Responder (MCS \geq 5 Punkte) für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
SF-36 MCS Responder	p=0.715	p=0.292	p=0.204	p=0.086	p=0.685	p=0.735
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs \geq 65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs \geq 5			
Quelle: (⁶¹ GSK, 2021, Tabelle 27.166)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „SF-36 MCS Responder (MCS \geq 5 Punkte)“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.20 Subgruppenanalysen zu WPAI – RCT

Tabelle 4-120: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu WPAI für 205687 (SYNAPSE) (ITT)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)	p=0.856	p=0.730	p=0.441	p=0.140	p=0.613	p=0.502
WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)	p=0.772	p=0.500	p=0.264	p=0.475	p=0.550	p=0.701
WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)	p=0.885	p=0.661	p=0.266	p=0.865	p=0.912	p=0.820
WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)	p=0.446	p=0.352	p=0.031	p=0.795	p=0.570	p=0.484
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: ⁽⁶¹⁾ GSK, 2021, Tabelle 27.185, 27.193, 27.201, 27.209)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Region. Bei allen weiteren Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-121: Ergebnis der Subgruppenanalysen „Region“ für WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnis der Subgruppenanalysen „Region“ für WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	Kontrolle	Mepolizumab
205687 (SYNAPSE)		
	Population	ITT
	N=201	N=206
Veränderung zu Baseline		
Region: Europa		
n [1]	85	86
n [2]	85	85
n [3]	76	74
LS Mean (SE)	28.9 (2.55)	20.6 (2.60)
LS Mean Change (SE)	-23.6 (2.55)	-31.9 (2.60)
Differenz LS Mean (SE) [5]		-8.28
Differenz (95% KI) [5]		(-15.47, -1.08)
p-Wert [5]		0.024
Hedges' g (95% KI) [4]		-0.37 (-0.69, -0.05)
Region: USA		
n [1]	28	28
n [2]	26	28
n [3]	20	22
LS Mean (SE)	21.4 (5.45)	25.1 (5.23)
LS Mean Change (SE)	-27.7 (5.45)	-24.0 (5.23)
Differenz LS Mean (SE) [5]		3.66
Differenz (95% KI) [5]		(-11.57, 18.89)
p-Wert [5]		0.630
Hedges' g (95% KI) [4]		0.15 (-0.46, 0.75)
Region: Rest der Welt		
n [1]	88	92
n [2]	86	91
n [3]	79	87
LS Mean (SE)	29.1 (2.72)	18.1 (2.61)
LS Mean Change (SE)	-26.2 (2.72)	-37.1 (2.61)
Differenz LS Mean (SE) [5]		-10.97
Differenz (95% KI) [5]		(-18.42, -3.52)
p-Wert [5]		0.004

Studie	Ergebnis der Subgruppenanalysen „Region“ für WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
205687 (SYNAPSE)	Kontrolle	Mepolizumab
	Hedges' g (95% KI) [4]	-0.45 (-0.76, -0.14)
statistische Methodik	<p>[1] Anzahl Patienten in der Subgruppe</p> <p>[2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zu einem/mehreren Zeitpunkten</p> <p>[3] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt</p> <p>[4] Korrigierter Hedges' g abgeleitet aus LS-Mittelwerten und zugehörigen SE</p> <p>[5] Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Baselinewert, log(e) Baselinewert der Eosinophilenzahl im Blut, Visite und der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert, sowie für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt.</p> <p>Die Schätzwerte basieren auf einer Gewichtung jeder Ebene der Klassenvariablen, die aus den beobachteten Proportionen bestimmt wird.</p>	
Quelle: (⁴³ GSK, 2020, Tabelle 27.205)		

In der Studie 205687 (SYNAPSE) zeigen sich für die Subgruppen „Europa“ sowie „Rest der Welt“ statistisch signifikante Effekte zugunsten von Mepolizumab – die gleiche Effektrichtung wie die der Gesamtpopulation. Die Subgruppe „USA“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt auf.

4.3.1.3.2.2.21 Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen– RCT

Tabelle 4-122: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen für 205687 (SYNAPSE) (SAF)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
Unerwünschte Ereignisse	p=0.861	p=0.640	p=0.621	p=0.541	p=0.178	p=0.677
Unerwünschte Ereignisse nach SOC						
PT						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Sinusitis	p=0.781	p=0.601	p=0.241	p=0.972	p=0.921	p=0.491
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Asthma	p=0.322	p=0.789	p=0.892	p=0.883	p=0.870	p=0.969
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2021, Tabelle 37.2, 37.5)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ und „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.22 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse für 205687 (SYNAPSE) (SAF)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	p=0.994	p=0.252	p=0.183	p=0.360	p=0.073	p=0.975
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2021, Tabelle 37.10)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die SUEs nach SOC & PT werden für die Subgruppen wie auch in der Gesamtpopulation aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen im Einklang mit der Dossiervorlage nicht dargestellt. Es traten keine tödlichen SUE auf.

4.3.1.3.2.2.23 Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – RCT

Tabelle 4-124: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse für 205687 (SYNAPSE) (SAF)

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	p=0.998	p=0.378	p=0.548	p=0.690	p=0.974	p=0.969
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2021, Tabelle 37.7)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die UEs die zum Studienabbruch führten nach SOC & PT werden für die Subgruppen wie auch in der Gesamtpopulation aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen im Einklang mit der Dossievorlage nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.2.24 Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-125: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypenoperationen	Baseline Nasenpolypenscore
SOC						
PT						
Systemische Reaktionen	p>0.999	p=0.998	p=0.996	p=0.999	p=0.998	p=0.976
allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (Typ I)	p=0.999	p=0.978	p=0.999	p=0.981	p=0.999	p=0.997
Andere Reaktionen	p=0.999	p=0.976	p=0.999	p=0.979	p>0.999	p=0.982
Lokale Reaktion an der Einstichstelle	p=0.999	p=0.972	p=0.998	p=0.976	p=0.997	p=0.971
Alle Infektionen [1]	p=0.150	p=0.931	p=0.687	p=0.498	p=0.188	p=0.220
Schwere Infektionen	p=0.998	p=0.997	p=0.998	p=0.968	p=0.999	p=0.996
Opportunistische Infektionen [2]	p=0.998	p=0.989	p=0.940	p=0.976	p=0.828	p=0.783
Neoplasien [1]	p=0.999	p=0.376	p=0.725	p=0.999	p=0.989	p=0.763
malignen Erkrankungen [3]	p=0.999	p=0.999	p=0.999	p=0.980	p>0.999	p=0.997
Herzerkrankungen [1]	p=0.999	p=0.969	p>0.999	p=0.997	p=0.998	p=0.968
Schwere Herzerkrankungen	p=0.999	p=0.977	p=0.999	p=0.980	p=0.999	p=0.977
Schwere CVT Ereignisse [4]	p=0.999	p=0.955	p=0.996	p=0.978	p=0.998	p=0.942
Schwere ischämische Ereignisse [5]	p>0.999	p=0.947	p>0.999	p=0.953	p>0.999	p=0.943
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben [1] Infektionen ermittelt über die Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Neoplasien ermittelt über die Systemorganklasse Neoplasien gutartige, bösartige und nicht näher bezeichnet (einschließlich Zysten und Polypen). Herzerkrankungen ermittelt über die Systemorganklasse Herzerkrankungen.						

205687 (SYNAPSE)						
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	AERD	Nasenpolypen- operationen	Baseline Nasenpolypen- score
SOC						
PT						
[2] Identifiziert anhand einer veröffentlichten Liste von Erregern und/oder Darstellung spezifischer Erreger, die als opportunistische Infektionen im Rahmen einer Biologika-Therapie zu betrachten sind (⁶³ Winthrop, et al., 2015).						
[3] Identifiziert aus Neoplasien gutartig, bösartig und nicht näher bezeichnet (einschließlich Zysten und Polypen) SOC und Standard-MedDRA-Abfragen (SMQs).						
[4] Schwerwiegende kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse (CVT), identifiziert anhand von SOC für kardiale Störungen, SOC für vaskuläre Störungen und SMQs.						
[5] Teilmenge der schwerwiegenden CVT-Ereignisse, durch SMQs identifiziert.						
Hinweis: Es wurden keine Ereignisse für Anaphylaxie gemeldet.						
Alter: 18-<40 vs 40-<65 vs ≥65 Jahre			Region: Europa vs. USA vs Rest der Welt			
Geschlecht: männlich vs weiblich			Anzahl früherer Nasenpolypenoperationen: 1 vs 2 vs >2			
Bestehende AERD: ja vs nein			Baseline Nasenpolypenscore: <5 vs ≥5			
Quelle: (⁶⁰ GSK, 2021, Tabelle 37.21)						

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in der Studie 205687 (SYNAPSE) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Nur in der Kategorie „Alle Infektionen“ sind je Merkmal in mindestens einer Subgruppe mehr als 10 Ereignisse aufgetreten.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-126: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
RCT			
Studie 205687 (SYNAPSE)	(⁴³ GSK, 2020)	ClinicalTrials.gov NCT03085797 (⁴⁷ ClinicalTrials.gov, 2017) EUCTR EudraCT 2016-004255-70-DE (⁴⁸ EUCTR, 2017) WHOICTRP NCT03085797 (⁴⁹ ICTRP, 2017) EudraCT 2016-004255-70-DE (⁵⁰ ICTRP, 2017) AMIce EudraCT 2016-004255-70 (⁵¹ GSK, 2020)	(⁵² Han, et al., 2021)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

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

Tabelle 4-128: 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 4-129: 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 4-130: 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 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-133: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-134: 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 4-135: 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 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-136: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-137: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden eine RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. In den Studien wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse erhoben. Die Studiendauer der ausgewählten RCT beträgt 52 Wochen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte patientenrelevant und valide.

Die Aussagekraft der zur Bewertung benutzten RCT ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens 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):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab im Vergleich zur ZVT bildet die Studie 205687 (SYNAPSE). Die Studie 205687 (SYNAPSE) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Mepolizumab s.c. als Zusatz zu SoC bei Erwachsenen mit CRSwNP.

In die 52-wöchige Studie 205687 (SYNAPSE) wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) mit rezidivierender CRSwNP eingeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patienten wurde in den vergangenen 10 Jahren mindestens eine Nasenpolypenoperation durchgeführt. Zudem wiesen die eingeschlossenen Patienten rezidivierende Nasenpolypen trotz SoC auf und es bestand bei Studieneinschluss aktuell die Notwendigkeit zur erneuten Nasenpolypenoperation.

Die Studie 205687 (SYNAPSE) beinhaltet patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Studie 205687 (SYNAPSE) ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52)

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
SUE (tödlich)	- (es traten keine Todesfälle auf)	-
Morbidität		
Nasenpolypenscore		
Responder (Verbesserung um ≥ 1 Punkt)	OR: 0.36 (0.24, 0.55) p<0.001 RR: 0.56 (0.42, 0.73) ARR: -0.22 (-0.31, -0.12) p<0.001	erheblich
Visuelle Analog Skalen (VAS)		
VAS Symptom Gesamtscore Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.39 (0.26, 0.59) p<0.001 RR: 0.66 (0.55, 0.80) ARR: -0.23 (-0.32, -0.12) p<0.001	-
VAS Symptom Gesamtscore (Veränderung von Baseline)	MD: -1.85 (-2.52, -1.18) P<0.001 Hedges' g: -0.54 (-0.74, -0.34)	beträchtlich
VAS Nasale Obstruktion Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.41 (0.27, 0.62) p<0.001 RR: 0.68 (0.56, 0.82) ARR: -0.22 (-0.31, -0.12) p<0.001	-
VAS Nasale Obstruktion (Veränderung von Baseline)	MD: -1.82 (-2.50, -1.14) P<0.001 Hedges' g: -0.52 (-0.72, -0.33)	beträchtlich

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
VAS Nasaler Ausfluss Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.40 (0.27, 0.60) p<0.001 RR: 0.68 (0.56, 0.82) ARR: -0.22 (-0.31, -0.12) p<0.001	-
VAS Nasaler Ausfluss (Veränderung von Baseline)	MD: -1.84 (-2.53, -1.15) P<0.001 Hedges' g: -0.52 (-0.72, -0.32)	beträchtlich
VAS Schleim im Rachenraum Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.45 (0.30, 0.68) p<0.001 RR: 0.71 (0.58, 0.86) ARR: -0.19 (-0.28, -0.08) p<0.001	-
VAS Schleim im Rachenraum (Veränderung von Baseline)	MD: -1.70 (-2.41, -0.99) P<0.001 Hedges' g: -0.47 (-0.66, -0.27)	beträchtlich
VAS Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.45 (0.30, 0.68) p<0.001 RR: 0.71 (0.58, 0.87) ARR: -0.18 (-0.27, -0.07) p<0.001	-
VAS Schmerz/Druckgefühl (Veränderung von Baseline)	MD: -1.70 (-2.44, -0.96) P<0.001 Hedges' g: -0.45 (-0.64, -0.25)	beträchtlich
VAS Verlust des Geruchsinns Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 1.5 Punkte)	OR: 0.40 (0.26, 0.62) p<0.001 RR: 0.56 (0.40, 0.75) ARR: -0.20 (-0.29, -0.10) p<0.001	-
VAS Verlust des Geruchsinns (Veränderung von Baseline)	MD: -1.44 (-2.06, -0.81) P<0.001 Hedges' g: -0.45 (-0.65, -0.25)	erheblich

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
UPSIT		
Veränderung von Baseline	MD: 2.40 (-1.96, 6.77) p=0.278 Hedges' g: 0.21 (-0.17, 0.59)	-
SNOT-22		
Responder (MID: ≥ 8.9 Punkte)	OR: 0.41 (0.27, 0.62) p<0.001 RR: 0.73 (0.62, 0.86) ARR: -0.20 (-0.29, -0.10) p<0.001	beträchtlich
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 16.5 Punkte)	OR: 0.35 (0.23, 0.54) p<0.001 RR: 0.66 (0.54, 0.79) ARR: -0.24 (-0.33, -0.13) p<0.001	-
Nasenpolypenoperation und SCS		
Zeit bis zur ersten OP oder SCS-Therapie	HR: 0.71 (0.50, 1.00) p=0.05	-
Zeit bis zur ersten OP	HR: 0.43 (0.25, 0.76) p=0.003	erheblich
OP - Jahresrate	RR: 0.43 (0.26, 0.73) p=0.002	erheblich
Patienten mit ≥ 1 SCS-Therapie	OR: 0.58 (0.36, 0.92) p=0.020 RR: 0.69 (0.50, 0.95) ARR: -0.12 (-0.21, -0.02) p=0.014	gering
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie	HR: 0.69 (0.48, 0.98) p=0.039	gering

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Reduktion von Antibiotika		
Patienten mit ≥ 1 Therapie	OR 0.69 (0.47, 1.03) p=0.068 RR: 0.82 (0.65, 1.02) ARR: -0.09 (-0.19, 0.01) p=0.074	-
Asthma Exazerbationen [1]		
Patienten mit ≥ 1 Ereignis	OR: 0.48 (0.17, 1.38) p=0.172 RR: 0.58 (0.18, 1.58) ARR: -0.03 (-0.09, 0.03) p=0.322	-
ACQ-5 [1]		
Responder (MID: ≥ 0.5 Punkte)	OR: 0.41 (0.24, 0.70) p=0.001 RR: 0.63 (0.46, 0.83) ARR: -0.21 (-0.32, -0.08) p<0.001	beträchtlich
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 0.9 Punkte)	OR: 0.49 (0.28, 0.85) p=0.011 RR: 0.64 (0.46, 0.90) ARR: -0.17 (-0.28, -0.04) p=0.005	-
Lebensqualität		
SF-36		
PCS Responder (MID: ≥ 5 Punkte)	OR: 0.26 (0.16, 0.41) p<0.001 RR: 0.47 (0.33, 0.61) ARR: -0.28 (-0.37, -0.19) p<0.001	erheblich

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
MCS Responder (MID: ≥ 5 Punkte)	OR: 0.54 (0.34, 0.86) p=0.009 RR: 0.69 (0.50, 0.95) ARR: -0.12 (-0.21, -0.02) p=0.011	gering
PCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 9.4 Punkte)	OR: 0.25 (0.14, 0.42) p<0.001 RR: 0.41 (0.27, 0.59) ARR: -0.23 (-0.32, -0.14) p<0.001	-
MCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 9.6 Punkte)	OR: 0.33 (0.19, 0.59) p<0.001 RR: 0.47 (0.30, 0.72) ARR: -0.15 (-0.23, -0.06) p<0.001	-
WPAI		
Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit	MD: -3.18 (-7.16, 0.81) p=0.118 Hedges' g: -0.21 (-0.46, 0.05)	-
Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit	MD: -3.21 (-8.86, 2.43) p=0.264 Hedges' g: -0.15 (-0.41, 0.11)	-
Beeinträchtigung der Arbeitsleistung aufgrund von Krankheit	MD: -5.80 (-12.25, 0.64) p=0.078 Hedges' g: -0.23 (-0.49, 0.03)	-
Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit	MD: -7.80 (-12.67, -2.93) p=0.002 Hedges' g: -0.33 (-0.54, -0.12)	gering

205687 (SYNAPSE) – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=206) vs. Kontrolle (N=201)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	OR: 0.90 (0.52, 1.55) RR: 0.98 (0.89, 1.08) ARR: -0.02 (-0.09, 0.06) p=0.696	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	OR: 0.89 (0.36, 2.19) RR: 0.90 (0.38, 2.04) ARR: -0.01 (-0.06, 0.04) p=0.838	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	OR: 0.98 (0.18, 5.31) RR: 0.98 (0.22, 4.33) ARR: 0.00 (-0.03, 0.03) p>0.999	-
[1] Analyse bei Patienten mit Asthma zu Baseline (n Kontrolle = 149, n Mepolizumab = 140)		

Subgruppenanalysen

Wie in der Dossievorlage gefordert, wurden zahlreiche, explorative, post-hoc Subgruppenanalysen und Interaktionstests durchgeführt.

Bei der Betrachtung der Subgruppenergebnisse sind jedoch stets die Limitationen, wie auch im IQWiG Methodenpapier ausgeführt (⁶⁴IQWiG, 2020) zu beachten: Bedingt durch die große Anzahl der durchgeführten Subgruppenauswertungen ohne Korrektur des Signifikanzniveaus kann es zu vielen falsch positiven Ergebnissen kommen (multiples Testen). Ferner weisen Interaktionstests generell eine geringe Power auf. Schließlich ist die auf Grund nicht entsprechend stratifizierter Randomisierung eingeschränkte Vergleichbarkeit der untersuchten Patientengruppen zu beachten.

Es wurden insgesamt 246 post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für die ITT -Population berechnet.

Von den insgesamt 246 berechneten Interaktionstests resultierten 3 (1.2 %) in p-Werten kleiner als 0.05. Insgesamt konnten aus den durchgeführten Interaktionstests keine Effektmodifikationen mit Auswirkungen auf den Zusatznutzen identifiziert werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zugunsten von Mepolizumab plus SoC im Vergleich zu Placebo plus SoC:

Morbidität

- Nasenpolypenscore
- Symptome der CRSwNP (VAS)
 - Symptom Gesamtscore
 - Nasale Obstruktion
 - Nasaler Ausfluss
 - Schleim im Rachenraum
 - Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich
 - Verlust des Geruchsinns
- SNOT-22
- Nasenpolypenoperation
- SCS Reduktion
- ACQ-5

Lebensqualität

- SF-36 PCS & MCS
- WPAI Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit

Das beobachtete Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Mepolizumab ergab keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial im Vergleich zur ZVT und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Die zusätzliche Gabe von Mepolizumab zu SoC erhöhte die Nebenwirkungslast nicht und es zeigte sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Außerdem gab es keinen Todesfall in der Studie 205687 (SYNAPSE).

Die Patienten in der Studie profitierten vor allem durch eine Reduktion der Symptomlast. Alle erhobenen Symptome der CRSwNP konnten signifikant reduziert werden. So zeigten sich Verbesserungen in der Symptomlast insgesamt und bei den Symptomen „nasale Obstruktion“, „nasaler Ausfluss“, „Schleim im Rachenraum“, „Schmerz/Druckgefühl im Gesichtsbereich“ und „Verlust des Geruchsinns“. Auch der für die chronische Rhinosinusitis validierte und etablierte SNOT-22 deutet auf eine Reduktion der Symptome und eine damit verbundene signifikante Verbesserung der Lebensqualität hin (RR (95% KI): 0.73 (0.62, 0.86)). So zeigte sich bei 73% der Patienten unter Mepolizumab eine relevante Verbesserung im SNOT-22, während dies in der Kontrollgruppe bei lediglich 54% der Patienten der Fall war. Auch die

Lebensqualität nach SF-36 zeigt signifikante Verbesserungen zugunsten von Mepolizumab. Nicht nur im physischen Bereich, wo 53% der Patienten unter Mepolizumab gegenüber 25% in der Kontrollgruppe eine relevante Verbesserung erreichten (SF-36 PCS, RR (95% KI: 0.47 (0.33, 0.61)), sondern gerade auch im mentalen Bereich. Hier erreichten 40% der Patienten, die eine Zusatzbehandlung mit Mepolizumab erhielten, eine relevante Verbesserung, gegenüber 27% in der Kontrollgruppe (SF-36 MCS, RR (95% KI: 0.69 (0.50, 0.95)). Durch die Reduktion der Symptomlast konnte außerdem der mit erheblichen Nebenwirkungen verbundene Einsatz von SCS reduziert werden, was bei einer chronischen Erkrankung wie der CRSwNP von großer Bedeutung ist. In der Kontrollgruppe erhielten 37% der Patienten mindestens eine SCS Therapie, unter Mepolizumab lediglich 25%. Die Notwendigkeit von Nasenpolypenoperationen konnte unter Mepolizumab zudem signifikant gesenkt werden. In der Kontrollgruppe wurde bis Woche 52 bei 23% der Patienten eine Nasenpolypenoperation durchgeführt, während diese unter Mepolizumab bei lediglich 9% durchgeführt wurde, was einem mehr als halbierten Risiko entspricht (HR (95% KI): 0.43 (0.25, 0.76)). Gleichzeitig zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale und es konnte keine erhöhte Nebenwirkungslast festgestellt werden. Zusammenfassend verbessert eine Zusatzbehandlung mit Mepolizumab die Gesundheit der Patienten, die durch die CRSwNP teilweise stark beeinträchtigt ist, enorm.

Für erwachsene Patienten mit CRSwNP ergibt sich aus den beobachteten Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität bei einem sehr guten Sicherheitsprofil ein Hinweis für einen **erheblichen** Zusatznutzen gegenüber der ZVT.

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 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen

indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. G-BA, Gemeinsamer 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 07.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5461/11f12c234d0f35df8eb10f446b2379da/2018-12-06_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_TrG.pdf.

2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren) 2019 07.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5651/6bc54ad9ea232bb212b120424576025e/2019-03-22_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-390_TrG.pdf.

3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-140. 2017 27.01.2017.

4. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-107, Mepolizumab zur Behandlung schweren chronischen Rhinosinusitis. 2020 28.07.2020.

5. Stuck B; Beule A; Jobst D; Klimek L; Laudien M; Lell M, et al. Leitlinie „Rhinosinusitis“ – Langfassung. HNO. 2018; 66(1): 38-74.

6. del Toro E; Portela J. Nasal Polyps. StatPearls [Internet]. 2021.

7. Zhao L; Yu KN; Tan JL; Zhang HL; Jin P; Zi XX, et al. Severity of rhinosinusitis: comparison between visual analog scale given by patients and otorhinolaryngologists. American journal of rhinology & allergy. 2020; 34(6): 734-41.

8. Fokkens WJ; Lund VJ; Hopkins C; Hellings PW; Kern R; Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020; 58: I-+.

9. G-BA, Gemeinsamer 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 – Baricitinib 2017 02.11.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf.

10. G-BA, Gemeinsamer 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 – Sarilumab 2018 02.11.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf.

11. G-BA, Gemeinsamer 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 – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2018 02.11.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_TrG-15-10-2018.pdf.

12. G-BA, Gemeinsamer 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 – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf) 2018 02.11.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf.

13. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis) 2020 02.11.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_TrG.pdf.

14. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)) 2021 02.11.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_TrG.pdf.

15. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib (Rheumatoide Arthritis) 2021 02.11.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7451/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590_TrG.pdf.

16. Hollen PJ; Gralla RJ; Stewart JA; Meharchand JM; Wierzbicki R; Leighl N. Can a computerized format replace a paper form in PRO and HRQL evaluation? Psychometric testing of the computer-assisted LCSS instrument (eLCSS-QL). Supportive care in cancer. 2013; 21(1): 165-72.

17. Reips U-D; Funke F. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator. Behavior research methods. 2008; 40(3): 699-704.

18. Cook AJ; Roberts DA; Henderson MD; Van Winkle LC; Chastain DC; Hamill-Ruth RJ. Electronic pain questionnaires: a randomized, crossover comparison with paper questionnaires for chronic pain assessment. Pain. 2004; 110(1-2): 310-7.

19. Jamison RN; Gracely RH; Raymond SA; Levine JG; Marino B; Herrmann TJ, et al. Comparative study of electronic vs. paper VAS ratings: a randomized, crossover trial using healthy volunteers. *Pain*. 2002; 99(1-2): 341-7.
20. Wrobel BB; Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2004; 37(6): 1127-42.
21. Doty RL; Frye RE; Agrawal U. Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Perception & Psychophysics*. 1989; 45(5): 381-4.
22. Doty RL. Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. *American journal of rhinology*. 2007; 21(4): 460-73.
23. Liu DT; Phillips KM; Speth MM; Besser G; Mueller CA; Sedaghat AR, editors. Exploring possibilities for shortening the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) using item response theory. *International Forum of Allergy & Rhinology*; 2021: Wiley Online Library.
24. Hopkins C; Gillett S; Slack R; Lund V; Browne J. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical otolaryngology*. 2009; 34(5): 447-54.
25. Buckland J; Thomas S; Harries P. Can the Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) be used as a reliable outcome measure for successful septal surgery? *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2003; 28(1): 43-7.
26. Morley A; Sharp H. A review of sinonasal outcome scoring systems -which is best? *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2006; 31(2): 103-9.
27. Browne JP; Hopkins C; Slack R; Topham J; Reeves B; Lund V, et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *The Laryngoscope*. 2006; 116(2): 297-302.
28. Weber R. Aktueller Stand der endonasalen Nasennebenhöhlenchirurgie. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2015; 94(S 01): S64-S142.

29. Volmer T; Effenberger T; Trautner C; Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *European Respiratory Journal*. 2018; 52(4).
30. Harish A; Schwartz SA. Correction to: Targeted Anti-IL-5 Therapies and Future Therapeutics for Hypereosinophilic Syndrome and Rare Eosinophilic Conditions. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2020; 59: 273.
31. Bachert C; Bhattacharyya N; Desrosiers M; Khan AH. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Journal of Asthma and Allergy*. 2021; 14: 127-34.
32. Chung LP; Upham JW; Bardin PG; Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: a narrative review. *Respirology*. 2020; 25(2): 161-72.
33. Klaustermeyer WB; Choi SH, editors. A perspective on systemic corticosteroid therapy in severe bronchial asthma in adults. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2016.
34. BÄK, Bundesärztekammer; KBV, Kassenärztliche Bundesvereinigung; AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2020 2020 11.10.2021. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0021_S3_Asthma_2020-09.pdf.
35. Juniper E; O'byrne P; Guyatt G; Ferrie P; King D. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European respiratory journal*. 1999; 14(4): 902-7.
36. Juniper EF; Svensson K; Mörk A-C; Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory medicine*. 2005; 99(5): 553-8.
37. Juniper EF; Bousquet J; Abetz L; Bateman ED; Committee G. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory medicine*. 2006; 100(4): 616-21.
38. Ware Jr JE; Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992; 473-83.
39. Ware Jr JE. SF-36 health survey update. *Spine*. 2000; 25(24): 3130-9.

40. Reilly MC; Zbrozek AS; Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993; 4(5): 353-65.
41. Reilly, Reilly Associates. WPAI Scoring 2021 18.10.2021. Available from: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Scoring.html.
42. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for Study 205687: 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 - SYNAPSE (StudY in NAsal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab) (NP-205687_App-16.1.9_report analysis plan-amend-1. 2020 20.02.2020.
43. GSK, GlaxoSmithKline. 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 - SYNAPSE (StudY in NAsal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab) (NP-205687_!Study-report). 2020 23.06.2020.
44. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) 2020 26.08.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4283/2020-05-14_AM-RL-XII_Dupilumab_D-505_BAnz.pdf.
45. VeriTech, VeriTech Corporation. Systematic Literature Review of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Clinical Efficacy and Safety (Report Draft 2). 2020 29.12.2020.
46. GSK, GlaxoSmithKline. INDIRECT TREATMENT COMPARISON FEASIBILITY REPORT (215305) (SB240563). 2021 28.04.2021.
47. ClinicalTrials.gov. Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps (NCT03085797) 2017 14.10.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085797>.
48. EUCTR, EU Clinical Trials Register. 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 (2016-004255-70) 2017 14.10.2021. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004255-70>.

49. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 - SYNAPSE (Study in NASal Polyps Patients to Assess the Safety and Efficacy of Mepolizumab) (NCT03085797) 2017 14.10.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03085797>.
50. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. 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 (EUCTR2016-004255-70-DE) 2017 14.10.2021. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004255-70.
51. GSK, GlaxoSmithKline. Synopsis for study 205687 (GSK_AMICE_2020). 2020 23.06.2020.
52. Han JK; Bachert C; Fokkens W; Desrosiers M; Wagenmann M; Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021.
53. GSK, GlaxoSmithKline. Protocol 205687 Summary of Medications Started Prior to Treatment. 2021 20.10.2021.
54. GSK, GlaxoSmithKline. AERD - Listing extraction. 2021 11.11.2021.
55. Bochenek G; Nizankowska-Mogilnicka E. Aspirin-exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis. *Immunology and Allergy Clinics*. 2013; 33(2): 147-61.
56. Cook KA; Stevenson DD. Current complications and treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Expert review of respiratory medicine*. 2016; 10(12): 1305-16.
57. Ngo VTH; Bajaj T. Ibuprofen. *StatPearls* [Internet]. 2021.
58. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.
59. Ingress, Ingress Health. Disease Burden of Patients with Nasal Polyps in Germany: A Claims Database Study (Results Presentation). 2021 26.07.2021.

60. GSK, GlaxoSmithKline. CRSwNP - safety. 2021 15.03.2021.

61. GSK, GlaxoSmithKline. CRSwNP - efficacy. 2021 17.03.2021.

62. GSK, GlaxoSmithKline. Analysis Protocol 205687 Population Intend-to-treat (GVD-additional priority). 2021 17.05.2021.

63. Winthrop K; Novosad S; Baddley J; Calabrese L; Chiller T; Polgreen P, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015; 74(12): 2107-16.

64. IQWiG, Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020 2020 09.11.2020. Available from: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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

Tabelle 4-140: Bibliographische 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	05.10.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [sinusitis] explode all trees	1.062
2	MeSH descriptor: [Paranasal Sinus Diseases] this term only	66
3	MeSH descriptor: [rhinitis] explode all trees	4.023
4	#1 OR #2 OR #3	4.687
5	(rhinosinusitis OR nasosinusitis OR pansinusitis OR ethmoiditis OR sphenoiditis OR kartagener*):ti,ab,kw	1.558
6	((inflamm* OR maxilla* OR frontal*) AND sinus*):ti,ab,kw	2.107
7	#5 OR #6	3.278
8	#4 OR #7	7.144
9	MeSH descriptor: [nasal polyps] explode all trees	400
10	MeSH descriptor: [nose] explode all trees	2.776
11	MeSH descriptor: [nose diseases] explode all trees	5.417
12	(nose* OR nasal* OR nasi OR intranasal* OR paranasal* OR rhinosin* OR rhinitis OR sinus* OR sinonasal*):ti,ab,kw	42.933
13	#10 OR #11 OR #12	43.012
14	MeSH descriptor: [polyps] explode all trees	1.177
15	(papilloma* OR polyp OR polyps OR polyposis):ti,ab,kw	9.556
16	#14 OR #15	9.556
17	#13 AND #16	1.326
18	#9 OR #17	1.326
19	MeSH descriptor: [chronic disease] explode all trees	13.514
20	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees	12.517
21	(chronic):ti,ab,kw OR (persis*):ti,ab,kw OR (recurrent*):ti,ab,kw	219.528
22	#19 OR #20 OR #21	226.907
23	(#8 OR #18) AND #22	2.292
24	(CRSwNP):ti,ab,kw OR (CRSwp):ti,ab,kw	219
25	#23 OR #24	2.301
26	Mepolizumab OR Nucala	359

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library (Search Manager)	
Datum der Suche	05.10.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
27	sb*240563* OR sb240563* OR "SB 240563" OR "196078-29-2"	40
28	#26 OR #27	362
29	#25 AND #28 in Trials	30

Tabelle 4-141: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	05.10.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong 2006; Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	'sinusitis'/exp	49.572
2	'paranasal sinus disease'/de	4.165
3	'rhinitis'/exp	107.059
4	#1 OR #2 OR #3	140.456
5	(rhinosinusitis OR nasosinusitis OR pansinusitis OR ethmoiditis OR sphenoiditis OR kartagener*):ti,ab,kw	15.775
6	((inflamm* OR maxilla* OR frontal*) AND sinus*):ti,ab,kw	40.148
7	#5 OR #6	52.832
8	#4 OR #7	170.191
9	'nasal polyps'/exp	13.010
10	'nose disease'/exp	188.942
11	(nose* OR nasal* OR nasi OR intranasal* OR paranasal* OR rhinosin* OR rhinitis OR sinus* OR sinonasal*):ti,ab,kw	481.507
12	'polyps'/exp	84.490
13	(papilloma* OR polyp OR polyps OR polyposis):ti,ab,kw	155.371
14	#10 OR #11	573.593
15	#12 OR #13	179.237
16	#14 AND #15	18.888
17	#9 OR #16	18.888

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	05.10.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong 2006; Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
18	'chronic disease'/exp	211.064
19	'recurrent disease'/exp	194.236
20	(chronic OR persis* OR recurrent*):ti,ab,kw	2.805.647
21	#18 OR #19 OR #20	2.965.734
22	(#8 OR #17) AND #21	43.574
23	(CRSwNP OR CRSwP):ti,ab,kw	1.886
24	#22 OR #23	43.614
25	Mepolizumab OR Nucala	3.468
26	sb*240563 OR sb240563* OR 'SB 240563' OR '196078-29-2'	3.156
27	#25 OR #26	3.468
28	#24 AND #27	381
29	(random*):ti,ab	1.709.206
30	(double NEAR/1 blind*):ti,ab	225.757
31	(placebo*):de,ti,ab	488.650
32	#29 OR #30 OR #31	1.981.293
33	#28 AND #32	96

Tabelle 4-142: Bibliographische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	05.10.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong 2006; Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	sinusitis [MeSH Terms]	21.807
2	paranasal sinus diseases[MeSH Terms:noexp]	5.386
3	rhinitis [MeSH Terms]	36.070
4	#1 OR #2 OR #3	54.913

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	05.10.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong 2006; Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
5	rhinosinusitis[Title/Abstract] OR nasosinusitis [Title/Abstract] OR pansinusitis[Title/Abstract] OR ethmoiditis[Title/Abstract] OR sphenoiditis[Title/Abstract] OR kartagener*[Title/Abstract]	12.097
6	((inflamm*[Title/Abstract] OR maxilla*[Title/Abstract] OR frontal*[Title/Abstract]) AND sinus*[Title/Abstract])	31.076
7	#5 OR #6	40.609
8	#4 OR #7	80.851
9	nasal polyps[MeSH Terms]	7.131
10	nose[MeSH Terms]	95.025
11	nose disease[MeSH Terms]	92.101
12	(nose*[Title/Abstract] OR nasal*[Title/Abstract] OR nasi[Title/Abstract] OR intranasal*[Title/Abstract] OR paranasal*[Title/Abstract] OR rhinosin*[Title/Abstract] OR rhinitis[Title/Abstract] OR sinus*[Title/Abstract] OR sinonasal*[Title/Abstract])	358.002
13	#10 OR #11 OR #12	402.868
14	polyps[MeSH Terms]	33.109
15	(papilloma*[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR polyps[Title/Abstract] OR polyposis[Title/Abstract])	115.591
16	#14 OR #15	125.560
17	#13 AND #16	13.042
18	#9 OR #17	13.042
19	chronic disease [MeSH Terms]	271.546
20	recurrence [MeSH Terms]	192.105
21	chronic[Title/Abstract] OR persis*[Title/Abstract] OR recurrent*[Title/Abstract]	1.976.684
22	#19 OR #20 OR #21	2.153.523
23	(#8 OR #18) AND #22	22.767
24	CRSwNP [Title/Abstract] OR CRSwP [Title/Abstract]	1.342
25	#23 OR #24	22.784
26	Mepolizumab [All Fields] OR Nucala [All Fields]	982
27	sb240563 [All Fields] OR sb-240563 [All Fields] OR sb240563* [All Fields] OR sb-240563* [All Fields] OR "SB 240563" [All Fields] OR 196078-29-2 [All Fields]	985
28	#26 OR #27	985
29	#25 AND #28	107

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	05.10.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong 2006; Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
30	("randomized controlled trial"[Publication Type]) OR (random*[Title/Abstract])	1.388.405
31	(placebo*[Title/Abstract]) OR ("placebos"[MeSH Terms])	245.690
32	#30 OR #31	1.462.693
33	#29 AND #32	21

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	lina gliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-143: Suchstrategie in *clinicaltrials.gov* nach RCT

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.10.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Nasal Polyps OR Rhinosinusitis OR Rhinitis OR Polyps OR CRSwNP OR CRSwP [condition] Mepolizumab OR Nucala OR sb240563 OR sb-240563 OR "sb 240563" OR 196078-29-2 [Other Terms]
Treffer	6

Tabelle 4-144: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register nach RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	05.10.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Nasal Polyps OR Rhinosinusitis OR Rhinitis OR Polyps OR CRSwNP OR CRSwp) AND (Mepolizumab OR Nucala OR sb240563 OR sb-240563 OR "sb 240563" OR 196078-29-2)
Treffer	8

Tabelle 4-145: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform nach RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	05.10.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Mepolizumab OR Nucala OR sb240563 OR sb-240563 OR "sb 240563" OR 196078-29-2 [SearchTerms]
Treffer	257 Treffer in 147 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ID	Publikation	Ausschlussgrund
1	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTRials.gov; Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04607005 . URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02183980/full , [Aufgerufen am: 05.10.2021]. 2020	A1 – Unvollständige Studieninformationen
2	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTRials.gov; Aggravated Airway Inflammation: research on Biological Treatment (Mepolizumab). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04823585 . URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02269395/full , [Aufgerufen am: 05.10.2021]. 2021	A1 – Unvollständige Studieninformationen
3	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), jRct. Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS) (MERIT). https://rctportal.niph.go.jp/en/detail?trial_id=jRCT2031200306 . URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02254789/full , [Aufgerufen am: 05.10.2021]. 2021	A1 – Unvollständige Studieninformationen
4	Lee, S., Tabberer, M., Trigg, A., Han, J., Fokkens, W. et al. Mepolizumab Improves Health Related Quality of Life for Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: data from the SYNAPSE study. Journal of allergy and clinical immunology 2021; 147(2): AB125-.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
5	Hopkins, C., Bachert, C., Fokkens, W., Desrosiers, M., Wagenmann, M. et al. Late Breaking Abstract - Add-on mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE study. European respiratory journal 2020; 56.	A1 – Unvollständige Studieninformationen

ID	Publikation	Ausschlussgrund
6	Chupp, G. L., Alobid, I., Lugogo, N., Kariyawasam, H. H., Bourdin, A. et al. Mepolizumab reduces systemic corticosteroid use in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. American journal of respiratory and critical care medicine 2021; 203(9).	A1 – Unvollständige Studieninformationen
7	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Euctr, F. I. Aggravated airway inflammation: research on biological treatment (Mepolizumab) AirGOs-biologics. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000421-76-FI . URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02169578/full , [Aufgerufen am: 05.10.2021]. 2020	A1 – Unvollständige Studieninformationen
8	Bachert, C., Sousa, A., Han, J., Schlosser, R., Sowerby, L. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: comorbid asthma, nsaid exacerbated respiratory disease, eosinophil stratification. Annals of allergy, asthma and immunology 2020; 125(5 Suppl): S47.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
9	Tabberer, M., Trigg, A., Busse, W., Lund, V., Lee, J. et al. Mepolizumab reduces disease symptoms for Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: data from the SYNAPSE study. Journal of allergy and clinical immunology 2021; 147(2): AB126-.	A1 – Unvollständige Studieninformationen
10	Chan, R., RuiWen Kuo, C., Lipworth, B. Disconnect between effects of mepolizumab on severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Journal of allergy and clinical immunology: in practice 2020; 8(5): 1714-1716.	E5 - Studientyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Register / Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinical Trials.gov			
1	Mepolizumab in Nasal Polyposis	NCT01362244	E1 - Population
2	Qualitative Analysis of Subject Experience of Nasal Polyps	NCT03221192	E2 - Intervention
3	Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS)	NCT04607005	A1 - laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
4	Aggravated Airway Inflammation: Research on Biological Treatment (Mepolizumab)	NCT04823585	A1 - laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
5	Treatment With Mepolizumab on Patients With Severe Refractory Eosinophilic Asthma With or Without CRSwNP	NCT05063981	E3 - Komparator
EUCTR			
6	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	2015-001868-19	E1 - Population
7	Aggravated airway inflammation: research on biological treatment (Mepolizumab) AirGOs-biologics	2020-000421-76	A1 - laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
8	A Phase IIb, Randomized (Stratified), Double-Blind (Sponsor Open), Parallel-Group, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of Nemralisib (GSK2269557) Added to Standard of Care (SoC) Versus SoC Alone	2017-001074-42	E1 - Population
9	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	2012-004385-17	E1 - Population
10	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	2008-003772-21	E1 - Population
11	Predictive Factors and Magnitude of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Allergic and Eosinophilic Severe Asthma: A Multicenter Pragmatic Trial in Belgium	2017-002473-19	E1 - Population

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

Nr.	Register / Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
12	A Randomized, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab compared to Mepolizumab in the treatment of Eosinophilic	2019-001832-77	E1 - Population
WHOICTRP			
13	Can Functional Lung Ventilation Imaging in Asthma and Chronic obstructive pulmonary disease identify response to treatment.	ACTRN12617001275358	E1 - Population
14	Effect of mepolizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis	ACTRN12618000113257	E5 - Studientyp
15	How to "choosebetweenamab" for severe asthma, comparing treatment with mepolizumab and omalizumab for patients with severe allergic and eosinophilic asthma.	ACTRN12618000850279	E1 - Population
16	Australian Mepolizumab Registry (AMR) for Severe Asthma	ACTRN12618001497291	E1 - Population
17	Effect of mepolizumab on alternative functions of eosinophils in severe eosinophilic asthma	ACTRN12621000113853	E1 - Population
18	209682 - Phase 4 study of mepolizumab 100 mg SC in Indian participants aged ≥18 years with severe eosinophilic asthma requiring maintenance oral corticosteroids	CTRI/2020/11/029078	E1 - Population
19	Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients Characterized by Eosinophil Level	DRKS00007259	E1 - Population
20	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.	EUCTR2004-000929-30-IT	E1 - Population
21	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.	EUCTR2004-000930-35-IT	E1 - Population
22	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial.	EUCTR2005-001932-61-GB	E1 - Population
23	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	EUCTR2005-006074-10-GB	E1 - Population
24	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	EUCTR2006-001791-20-DE	E1 - Population

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

Nr.	Register / Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
25	Expanded access program for mepolizumab in subjects with HES	EUCTR2007-000838-39-DE	E1 - Population
26	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	EUCTR2007-000838-39-FR	E1 - Population
27	Expanded access program for mepolizumab in subjects with HES	EUCTR2007-000838-39-NO	E1 - Population
28	an open-label study to evaluate safety and efficacy of 750 mg intravenous mepolizumab in subjects with steroid refractory eosinophilic cystitis	EUCTR2008-002353-20-BE	E1 - Population
29	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	EUCTR2008-003772-21-NL	E1 - Population
30	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma.	EUCTR2009-014415-12-DE	E1 - Population
31	Study of a mepolizumab in different administration forms in patients with asthma	EUCTR2010-022510-11-DE	E1 - Population
32	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations - MATERIAL	EUCTR2011-000586-12-NL	E1 - Population
33	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	EUCTR2012-001251-40-BE	E1 - Population
34	A study of mepolizumab (study medication) as add-on therapy in subjects who require daily oral corticosteroids to treat their severe asthma	EUCTR2012-001497-29-GB	E1 - Population
35	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	EUCTR2012-001643-51-GB	E1 - Population
36	A safety study for subjects with severe asthma who participated in MEA115575 or MEA115588	EUCTR2012-001644-21-BE	E1 - Population
37	Study of mepolizumab versus placebo in addition to standard of care for the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.	EUCTR2012-004385-17-BE	E1 - Population
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 subjects with moderate to very severe COPD	EUCTR2013-001827-38-DE	E1 - Population
39	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	EUCTR2013-003073-10-IT	E1 - Population
40	English Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.	EUCTR2013-004297-98-NL	E1 - Population

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

Nr.	Register / Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
41	Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.	EUCTR2013-004298-28-SE	E1 - Population
42	An Extension Study to MEA115661 for subjects who benefited from mepolizumab treatment	EUCTR2014-000314-54-IT	E1 - Population
43	Study to compare umeclidinium with tiotropium in COPD subjects	EUCTR2014-000884-42-DE	E1 - Population
44	Study of mepolizumab vs. placebo in patients with HES who receive standard therapy	EUCTR2014-001232-11-GB	E1 - Population
45	A study of mepolizumab (study medicine) as an add-on therapy in subjects with severe uncontrolled asthma	EUCTR2014-002513-27-IT	E1 - Population
46	A study of mepolizumab in children from 6 to 11 years of age with severe asthma	EUCTR2014-002666-76-GB	E1 - Population
47	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	EUCTR2014-003162-25-BE	E1 - Population
48	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	EUCTR2014-003162-25-DE	E1 - Population
49	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	EUCTR2014-003162-25-GB	E1 - Population
50	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	EUCTR2015-001152-29-BE	E1 - Population
51	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	EUCTR2015-001152-29-GB	E1 - Population
52	Effects of mepolizumab compared to placebo on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: MEMORY study	EUCTR2015-001868-19-DE	E1 - Population
53	A Study to Evaluate Mepolizumab Withdrawal After Long-Term Use	EUCTR2015-002361-32-DE	E1 - Population
54	A open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma who are switched from omalizumab to mepolizumab 100mg subcutaneous	EUCTR2015-003697-32-NL	E1 - Population
55	A 24 week study comparing 'closed' triple therapy delivered as FF/UMEC/VI vs 'open' triple therapy delivered as FF/VI + UMEC in COPD patients.	EUCTR2015-005212-14-ES	E1 - Population
56	A Real-World Use Study of Safety Syringe for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma	EUCTR2016-001831-10-SE	E1 - Population
57	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma	EUCTR2016-001832-36-DE	E1 - Population
58	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma	EUCTR2016-001832-36-GB	E1 - Population
59	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma	EUCTR2016-001832-36-SE	E1 - Population
60	DUAL HOMING MECHANISMS OF EOSINOPHILS TO THE SPUTUM; ONLY ONE OF WHICH IS	EUCTR2016-002014-52-NL	E1 - Population

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

Nr.	Register / Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
	SENSITIVE FOR MEPOLIZUMAB; The FOOTSTEP study		
61	A phase 3 pharmacokinetic study in healthy volunteers of mepolizumab as liquid formulation versus powder for solution formulation	EUCTR2016-002405-19-DE	E1 - Population
62	A phase 3 pharmacokinetic study in healthy volunteers of mepolizumab as liquid formulation versus powder for solution formulation	EUCTR2016-002405-19-GB	E1 - Population
63	Clinical Research Study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	EUCTR2016-002513-22-SE	E1 - Population
64	Predictive factors of response to omalizumab and mepolizumab in asthma.	EUCTR2017-002473-19-BE	E1 - Population
65	Evaluation of bronchial remodeling during mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma	EUCTR2018-002591-40-FR	E1 - Population
66	Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic admissions Pragmatic trial (COPD-HELP)	EUCTR2018-003924-35-GB	E1 - Population
67	Efficacy and Safety of Benralizumab in EGPA compared to mepolizumab.	EUCTR2019-001832-77-DE	E1 - Population
68	A study to evaluate if benralizumab compared to mepolizumab may be beneficial in the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA).	EUCTR2019-001832-77-FR	E1 - Population
69	Aggravated airway inflammation: research on biological treatment (Mepolizumab) AirGOs-biologics	EUCTR2020-000421-76-FI	A1 - laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
70	OPTIMAL - Individualized dosetitrating of biological treatment in severe asthma	EUCTR2020-003358-63-DK	E1 - Population
71	Non-inferiority study of GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype	EUCTR2020-003612-28-AT	E1 - Population
72	Non-inferiority study of GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype	EUCTR2020-003612-28-DE	E1 - Population
73	Non-inferiority study of GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype	EUCTR2020-003612-28-FR	E1 - Population
74	Non-inferiority study of GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype	EUCTR2020-003612-28-NO	E1 - Population
75	Treating severe paediatric asthma: the TREAT trial	ISRCTN12109108	E1 - Population
76	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma: a randomised, double blind, placebo controlled trial	ISRCTN75169762	E1 - Population
77	MANDARA	JPRN-JapicCTI-195049	E1 - Population

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

Nr.	Register / Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
78	Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS) (MERIT)	JPRN-jRCT2031200306	A1 - laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
79	Non-inferiority study of GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype	JPRN-jRCT2031200414	E1 - Population
80	Identification of prediction marker for efficacy of anti-IL-5 antibody and observation of time course of biomarkers in asthma.	JPRN-UMIN000030466	E1 - Population
81	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	NCT00086658	E1 - Population
82	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	NCT00097370	E1 - Population
83	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	NCT00244686	E1 - Population
84	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	NCT00266565	E1 - Population
85	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	NCT00274703	E1 - Population
86	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	NCT00292877	E1 - Population
87	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	NCT00358449	E1 - Population
88	Mepolizumab As a Steroid-sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	NCT00527566	E1 - Population
89	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	NCT00802438	E1 - Population
90	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	NCT01000506	E1 - Population
91	Mepolizumab in Nasal Polyposis	NCT01362244	E1 - Population
92	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	NCT01366521	E1 - Population
93	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	NCT01463644	E1 - Population
94	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	NCT01471327	E1 - Population
95	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	NCT01520051	E1 - Population
96	Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma	NCT01691508	E1 - Population
97	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma	NCT01691521	E1 - Population
98	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT01691859	E1 - Population

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

Nr.	Register / Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
99	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	NCT01705795	E1 - Population
100	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT01842607	E1 - Population
101	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	NCT02020889	E1 - Population
102	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	NCT02105948	E1 - Population
103	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	NCT02105961	E1 - Population
104	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT02135692	E1 - Population
105	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	NCT02281318	E1 - Population
106	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	NCT02377427	E1 - Population
107	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	NCT02555371	E1 - Population
108	Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients	NCT02654145	E1 - Population
109	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES)	NCT02836496	E1 - Population
110	A Study to Compare the Pharmacokinetics of Mepolizumab as a Liquid Drug in a Safety Syringe or an Autoinjector Versus Lyophilised Drug	NCT03014674	E1 - Population
111	Study of Mepolizumab Safety Syringe in Asthmatics	NCT03021304	E1 - Population
112	Long Term Special Drug Use Investigation of Mepolizumab	NCT03028480	E1 - Population
113	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	NCT03055195	E1 - Population
114	Study of Mepolizumab Autoinjector in Asthmatics	NCT03099096	E1 - Population
115	A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children	NCT03292588	E1 - Population
116	Long-term Access Program (LAP) of Mepolizumab for Subjects Who Participated in Study MEA115921	NCT03298061	E1 - Population
117	A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622	NCT03306043	E1 - Population
118	Exploring Asthma Exacerbations in Mepolizumab Treated Patients	NCT03324230	E1 - Population
119	Effect of Mepolizumab on Decrease of Systemic Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma	NCT03453021	E1 - Population
120	Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma.	NCT03476109	E1 - Population

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

Nr.	Register / Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
121	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria	NCT03494881	E1 - Population
122	NUCALA® Special Drug Use Investigation (EGPA, Long-term)	NCT03557060	E1 - Population
123	A Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Asthma	NCT03562195	E1 - Population
124	Inflammation Following Mepolizumab and Oral Corticosteroids in Asthma	NCT03610685	E1 - Population
125	Mepo for EoE Study	NCT03656380	E1 - Population
126	A Study on the Effect of Mepolizumab Therapy on Daily Physical Activity of Patients With Severe Eosinophilic Asthma	NCT03739320	E1 - Population
127	Airway Remodeling During Mepolizumab Treatment	NCT03797404	E1 - Population
128	Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic Admissions Pragmatic Trial	NCT04075331	E1 - Population
129	Mepolizumab: Real World Evidence Study for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma in Greece <Scientific_title/><Acronym/>	NCT04084613	E1 - Population
130	Mepolizumab in Episodic Angioedema With Eosinophilia	NCT04128371	E1 - Population
131	Mepolizumab as Add-on Treatment IN Participants With COPD Characterized by Frequent Exacerbations and Eosinophil Level (MATINEE)	NCT04133909	E1 - Population
132	Pharmacodynamic Biomarkers to Support Biosimilar Development: Interleukin-5 Antagonists	NCT04183192	E1 - Population
133	A Pragmatic Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Severe Uncontrolled Asthma in Brazil	NCT04228588	E1 - Population
134	Phase 4 Study of Mepolizumab 100 Milligram (mg) Subcutaneous (SC) in Indian Subjects Aged >=18 Years With Severe Eosinophilic Asthma Requiring Maintenance Oral Corticosteroids	NCT04276233	E1 - Population
135	Mepolizumab for Eosinophilic Fasciitis	NCT04305678	E1 - Population
136	Effect of Anti-interleukin 5 (IL5) Therapy on Sputum Cells and Cytokines <Scientific_title/><Acronym/>	NCT04412044	E1 - Population
137	Functional Lung MRI for Early Treatment Response Assessment for Patients With Eosinophilic Asthma	NCT04512521	E1 - Population
138	Nation-wide Health Resource Consumption and Costs Associated With Mepolizumab	NCT04550780	E5 - Studientyp
139	Mepolizumab Long-term Study to Assess Real World Safety and Effectiveness of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) in Japan	NCT04551989	E1 - Population
140	Residual Exacerbations With Mepolizumab	NCT04578171	E1 - Population
141	Comparing Treatment Efficacy With Mepolizumab and Omalizumab in Severe Asthma - "Choosebetweenamab".	NCT04585997	E1 - Population

Nr.	Register / Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
142	Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS)	NCT04607005	A1 - laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
143	Efficacy of Mepolizumab in Severe Asthmatics (MESILICO)	NCT04612556	E1 - Population
144	Effect of Mepolizumab on Severe Eosinophilic Asthma	NCT04641741	E1 - Population
145	Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma.	NCT04665141	E1 - Population
146	Severe Asthma, MepolizumaB and Affect: SAMBA Study	NCT04680611	E1 - Population
147	A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype	NCT04718389	E1 - Population
148	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Cough With Eosinophilic Airways Diseases	NCT04765722	E1 - Population
149	Aggravated Airway Inflammation: Research on Biological Treatment (Mepolizumab)	NCT04823585	A1 - laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse
150	Severe Asthma Exacerbations and Mepolizumab Treatment	NCT04914078	E1 - Population
151	Evaluation of Volatile Organic Compounds in Mepolizumab Therapy	NCT04924478	E1 - Population
152	Differences in effect of treatment with mepolizumab and benralizumab on resident and inflammatory eosinophils	NL8361	E1 - Population
153	What is the effect of an antibody directed against IL-5 (Mepolizumab) in the inflammatory reaction in asthmatic patients	NTR6354	E1 - Population
154	Analyse van uitgedemde lucht om de respons op behandeling met mepolizumab te voorspellen in patiënten met ernstig astma.	NTR7474	E1 - Population
155	Study 117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	PER-013-14	E1 - Population
156	201956: A LONG-TERM ACCESS PROGRAMME FOR SUBJECTS WITH SEVERE ASTHMA WHO PARTICIPATED IN A GSK-SPONSORED MEPOLIZUMAB CLINICAL STUDY	PER-067-15	E1 - Population
157	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	PER-080-14	E1 - Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-146 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 4-146 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 205687 (SYNAPSE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirksamkeit von 100 mg Mepolizumab + SoC versus Placebo + SoC. <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Auswirkungen von 100 mg Mepolizumab auf Nasenpolypenoperation versus Placebo • Beurteilung der Auswirkung von 100 mg Mepolizumab auf die Lebensqualität versus Placebo. • Weitere Beurteilung der Wirksamkeit von 100 mg Mepolizumab versus Placebo auf Symptome der CRSwNP. • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von 100 mg Mepolizumab versus Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Parallelgruppenstudie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Mepolizumab:Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 25.05.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • wurde vorgenommen, um den länderspezifischen Anforderungen für Südkorea zu entsprechen: <ul style="list-style-type: none"> - IP-Kennzeichnung - Zusätzliche Klarstellungen zu den Einschlusskriterien (Alter) gemäß den lokalen Vorschriften - Details zu den für Südkorea gelieferten oralen Kortikosteroiden <p>Amendment 2 vom 14.07.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung von Prüfer-Kommentaren zwecks Klärung verwirrender oder inkonsistenter Punkte aus dem Protokoll • Wegfall von CT-Scans und Austrittsinterviews

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vereinfachung einiger Endpunkte (z.B. Reduzierung der endoskopischen NP-Endpunkte) <p>Amendment 3 vom 20.02.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass Screening Failures auch erneut gescreent werden konnten (nicht nur Run-In Failures) • Automatisierung des EKG-Geräts nicht notwendig <p>Amendment 4 vom 13.02.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um das Feedback der Zulassungsbehörde zu berücksichtigen, wurde das Protokoll wie folgt geändert: <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung der Analysemethodik für die koprimary Endpunkte, einschließlich der Imputationsregeln, so dass Patienten mit einer Nasenpolypenoperation vor Woche 52 ihr schlechtest beobachteter Wert vor der Operation (endoskopischer Nasenpolypenscore bzw. VAS-Score für nasale Obstruktion) zugeordnet wurde. - Einschränkung der Definition des Begriffs "Operation" für den wichtigsten sekundären Endpunkt. - Aktualisierung des Endpunkts Reduktion von SCS auf den Anteil der Patienten, die SCS für die Behandlung von Nasenpolypen benötigten, statt die Gesamtbelastung durch SCS darzustellen (mg/Jahr) - Aufnahme zweier zusätzlicher sekundäre Endpunkte (zusammengesetzter Score für nasale Symptome und Score für Geruchsverlustsymptome), die zuvor als "andere" Endpunkte enthalten waren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und nicht schwangere weibliche Patienten im Alter von 18 Jahren mit bilateralen Nasenpolypen, durch Endoskopie oder historische Computertomographie (CT) diagnostiziert, und mit mindestens einer Nasenpolypenoperation innerhalb der letzten 10 Jahre. Für die Aufnahme in die Studie wurde eine Nasenpolypenoperation als jeder Eingriff mit Instrumenten definiert, der zu einer Inzision (Aufschneiden) und Entfernung von Nasenpolypen-Gewebe aus der Nasenhöhle (Polypektomie) führt, jedoch keine Eingriffe, die sich auf das Einführen von Instrumenten in die Nasenhöhle beschränken und zu einer Erweiterung der Nasenpassage führen, wie z. B. eine Ballon-Sinuplastie, das Einsetzen von beschichteten Stents oder die direkte Injektion von Steroiden oder anderen Medikamenten ohne jegliche Entfernung von Nasenpolypen-Gewebe. • Im Zeitraum vor dem Screening mussten die Teilnehmer mindestens 8 Wochen lang mit INCS behandelt worden sein (INCS über intranasale Flüssigsteroidspülung/-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tränkung war akzeptabel). Die Patienten mussten außerdem mindestens 12 Wochen lang Symptome von CRS aufweisen, die durch das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Symptome definiert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nasale Obstruktion, oder - nasaler Ausfluss (anteriorer/posteriorer Ausfluss) und mindestens eines der folgenden Merkmale: - nasaler Ausfluss (anteriorer/posteriorer Ausfluss) - Schmerzen/Druckgefühl im Gesichtsbereich - Verminderung oder Verlust des Geruchssinns <ul style="list-style-type: none"> • Beim Screening mussten die Teilnehmer schwere CRSwNP-Symptome haben, definiert als ein VAS nasale Obstruktion Score von >5 von maximal 10 und einen Schweregrad, der mit der Notwendigkeit einer Operation einhergeht, definiert durch einen gesamten VAS Symptom Gesamtscore >7 von maximal 10 und einen endoskopischen bilateralen Nasenpolypenscore von ≥ 5 von maximal 8 (mit einem Mindest-Score von 2 in jeder Nasenhöhle). <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie antrochoanale Polypen, eine Nasenseptumdeviation, die ein Nasenloch verschließt, eine Rhinitis medicamentosa hatten, sich innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 einer intranasalen und/oder Sinus-Chirurgie unterzogen hatten (z. B. Polypektomie, Ballondilatation oder Einsetzen eines nasalen Stents) oder bei denen eine Nasenpolypenoperation nach Meinung des Prüfarztes kontraindiziert war. • Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie an Mukoviszidose, eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (auch bekannt als Churg-Strauss-Syndrom), Young-, Kartagener- oder dyskinetischen Ziliarsyndromen, an einer Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion oder einem bekannten, vorbestehenden Parasitenbefall innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 litten. • Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening eine Asthma Exazerbation hatten, die eine Einweisung ins Krankenhaus erforderte, die innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening SCS (einschließlich OCS) verwendet hatten oder die Verwendung solcher Medikamente während der Doppelblindphase planten oder die innerhalb von einem Monat vor dem Screening eine INCS-Dosisänderung hatten, wurden ausgeschlossen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Parallelgruppenstudie mit:</p> <p>86 Untersuchungszentren in 11 Ländern: USA (24), Argentinien (11), Deutschland (9), Russland (9), UK (8), Kanada (7),</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Schweden (5), Australien (4), Korea (4), Rumänien (4) und den Niederlanden (1).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Therapie:</u> 100 mg Mepolizumab s.c. + SoC alle 28 Tage. <u>Vergleichstherapie:</u> Placebo s.c. + SoC alle 28 Tage. Insgesamt erhielten die Patienten 13 Dosen, die letzte Dosis wurde in Woche 48 verabreicht. SoC besteht aus täglicher INCS Gabe (Mometasonfuroat) und, falls erforderlich, einer Nasendusche mit Kochsalzlösung, gelegentlichen Kurzbehandlungen mit hochdosierten OCS und/oder Antibiotika.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des endoskopischen Nasenpolypenscores in Woche 52 im Vergleich zu Baseline. • Veränderung des mittleren VAS-Scores für die nasale Obstruktion in den 4 Wochen vor Woche 52 im Vergleich zu Baseline. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation bis zu Woche 52. • Veränderung des mittleren Symptom Gesamtscores in den 4 Wochen vor Woche 52 im Vergleich zu Baseline. • Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in Woche 52. • Anteil der Patienten, die systemische Kortikosteroide für Nasenpolypen bis Woche 52 benötigten. • Veränderung des mittleren zusammengesetzten VAS-Scores (Kombination der VAS-Scores für nasale Obstruktion, Nasenausfluss, Schleim im Rachen und Verlust des Geruchsinns) während der 4 Wochen vor Woche 52 im Vergleich zu Baseline. • Veränderung des mittleren individuellen VAS-Symptom-Scores für Verlust des Geruchsinns während der 4 Wochen vor Woche 52.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Definition des sekundären Endpunkts „Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation“ umfasste operative Eingriffe, die zu einer Inzision und Entfernung von Nasenpolypen-Gewebe aus der Nasenhöhle führten und Eingriffe, die sich auf das Einführen von Instrumenten in die Nasenhöhle beschränken und zu einer Erweiterung der Nasenpassage führen (z.B. Sinuplastie). Nach der Änderung wurden unter dem Endpunkt nur operative Eingriffe, die zu einer Inzision und Entfernung von Nasenpolypen-Gewebe aus der Nasenhöhle führten. Diese Änderung hat sich nach Rücksprache mit den Zulassungsbehörden ergeben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> Die Stichprobengröße basierte auf den ko-primären Wirksamkeitsendpunkten „Nasenpolypenscore“ und „VAS-Scores für nasale Obstruktion in Woche 52“ sowie dem wichtigsten sekundären Endpunkt „Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation“. Eine Studie mit 200 Patienten pro Behandlungsgruppe hat schätzungsweise eine Power von über 90% für eine statistische Signifikanz auf dem zweiseitigen 5%-Niveau für beide ko-primären Endpunkte und für den wichtigsten sekundären Endpunkt. Die Fallzahl-Berechnung für die ko-primären Endpunkte basierte auf Analysen der Studie MPP1 11782: <ul style="list-style-type: none"> 27% der Placebo-Patienten zeigten eine Verbesserung des Nasenpolypenscores um einen Punkt, verglichen mit 52% der Mepolizumab-Patienten. 39% der Placebo-Patienten zeigten bei der nasalen Verstopfung eine Ein-Punkt-Verbesserung des Nasenpolypenscores im Vergleich zu 70% der Mepolizumab-Patienten. Für Nasenpolypenoperationen basierte die 90%-ige Power zur Beobachtung der statistischen Signifikanz auf dem zweiseitigen 5%-Niveau auf einer tatsächlichen Verringerung des Anteils an Patienten, die operiert wurden (40% unter Placebo und 25% unter Mepolizumab). In der 6-monatigen Studie MPP1 11782 unterzogen sich 20% der Placebo-Patienten und 9% der Mepolizumab-Patienten einer Nasenpolypenoperation. Es wurde ein größerer Anteil an Nasenpolypenoperationen in der 12-monatigen Studie erwartet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant oder durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden über ein interaktives Response-Technologie-System (IRT), das Registration and Medication Ordering System Next Generation (RAMOS NG), doppelblind randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Der Randomisierungsplan wurde mit der von GSK validierten Randomisierungssoftware RandAll NG erstellt. Die Studie wurde für jedes Land separat randomisiert. Die Patienten wurden gemäß dem Randomisierungsplan der Studienbehandlung zugewiesen. Sobald eine Randomisierungsnummer einem Patienten zugewiesen wurde, konnte sie keinem anderen Patienten der Studie mehr zugewiesen werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IRT in Übereinstimmung mit dem Randomisierungsplan erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Die Randomisierungscodes wurden für die finalen Analysen und nachdem alle Patienten die Studie abgeschlossen haben, freigegeben.
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 Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IRT in Übereinstimmung mit dem Randomisierungsplan erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.
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 Studienmedikation wurde von einem verblindeten Mitglied des Personals am Studienzentrum verabreicht. Die Verblindung der an der Auswertung der Studie beteiligten Personen (Ärzte, Pflegekräfte und Patienten) wurde zu jedem Zeitpunkt aufrechterhalten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Identität der Interventionen wurde durch die Verwendung von Studienmedikationen, die in Aussehen und Verabreichungsschema identisch waren, verdeckt. Die teilnahmeberechtigten Patienten erhielten alle 28 Tage eine Injektion aus einer vorgefüllten Spritze (Mepolizumab s.c. oder Placebo s.c.).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Studie wurde für jedes Land separat randomisiert. Die Region wurde als feste Kovariable in das Modell für die Endpunkte aufgenommen. <u>Primäre Zielkriterien:</u> Der geschätzte primäre Behandlungseffekt war der Vergleich von 100 mg Mepolizumab s.c. + SoC vs. Placebo s.c. + SoC für die ko-primären Endpunkte. Der Behandlungseffekt war der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Unterschied zwischen Mepolizumab s.c. + SoC und Placebo s.c. + SoC, gemessen an den Mittelwerten der Variablen.</p> <p>Für jeden ko-primären Endpunkt wurde der p-Wert anhand des non-parametrischen Wilcoxon-Ranksummentests berechnet. Der Unterschied in der Veränderung des Medians im Vergleich zu Baseline wurde mittels Quantilsregression mit einem Bootstrap-Ansatz und 95% KI geschätzt.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p><u>Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation:</u></p> <p>Der Behandlungseffekt zwischen Mepolizumab s.c. + SoC und Placebo s.c. + SoC wurde mittels Hazard Ratio geschätzt. Die Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet.</p> <p>Die Analysen für die folgenden sekundären Endpunkte basieren <u>auf einem non-parametrischen Wilcoxon-Rangsummentest</u>. Der Unterschied in der Veränderung des Medians im Vergleich zu Baseline wurde mittels Quantilsregression mit einem Bootstrap-Ansatz und 95% KI geschätzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des mittleren Symptom Gesamtscores in den 4 Wochen vor Woche 52 im Vergleich zu Baseline: • Veränderung des mittleren zusammengesetzten VAS-Scores (Kombination der VAS-Scores für nasale Obstruktion, Nasenausfluss, Schleim im Rachen und Verlust des Geruchsinns) während der 4 Wochen vor Woche 52 im Vergleich zu Baseline. • Veränderung des mittleren individuellen VAS-Symptom-Scores für Verlust des Geruchsinns während der 4 Wochen vor Woche 52. <p><u>Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in Woche 52:</u></p> <p>Für diesen Endpunkt wurde der p-Wert anhand des non-parametrischen Wilcoxon-Ranksummentests berechnet. Der Unterschied in der Veränderung des Medians im Vergleich zu Baseline wurde mittels Quantilsregression mit einem Bootstrap-Ansatz und 95% KI geschätzt.</p> <p><u>Anteil der Patienten, die systemische Kortikosteroide für Nasenpolypen bis Woche 52 benötigten:</u></p> <p>Für diesen Endpunkt wurde eine logistische Regression durchgeführt, um die Anzahl der Patienten, die systemische Kortikosteroide für Nasenpolypen bis Woche 52 benötigten, zwischen den Behandlungsgruppen zu vergleichen.</p> <p>Das Odds Ratio wurde berechnet unter Verwendung der beobachteten Randverteilung der Kovariablen in der Stichprobe.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für jeden ko-primären Endpunkt wurde eine separate explorative Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt, die nach Geschlecht, Alter, Rasse, Region, Patienten mit Asthma, Analetikaintoleranz, Anzahl vorheriger Nasenpolypenoperationen, Eosinophilen im Blut) definiert wurden. Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die möglichen Auswirkungen der fehlenden Daten zu untersuchen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe weiter 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	Mepolizumab-Gruppe: a) N=207 b) N=206 c) N=206 Kontrollgruppe: a) N=207 b) N=201 c) N=201
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Mepolizumab-Gruppe</u> : n=17 Patientenwunsch n=17 <u>Kontrollgruppe</u> : n=17 Patientenwunsch n=16 lost-to-follow up n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 25.05.2017 (erster Patient erste Visite) Ende der Studie: 11.12.2019 (letzter Patient letzte Visite) Datum des Studienberichts: 22.06.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

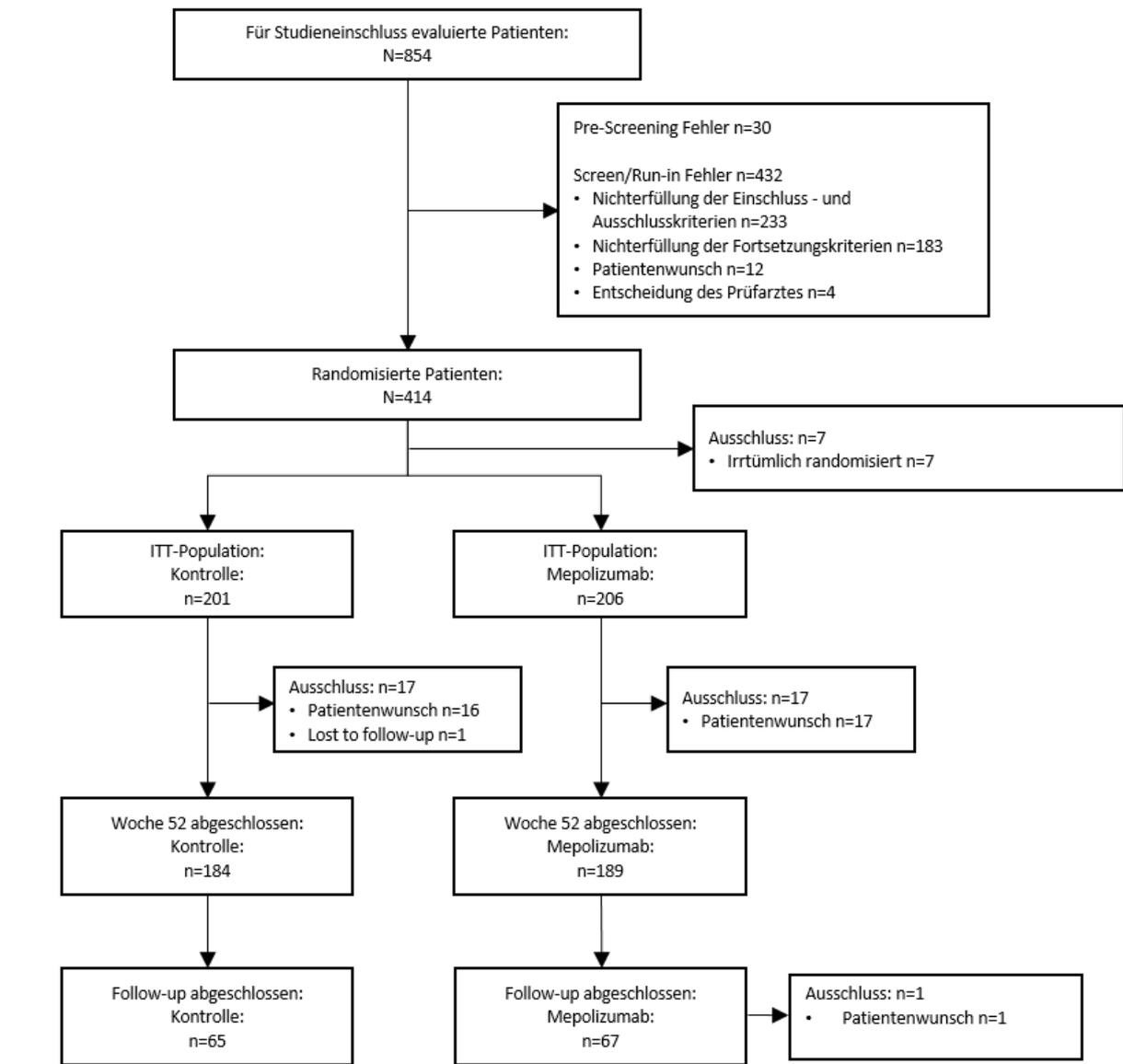


Abbildung 4-22: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie 205687 (SYNAPSE)

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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 205687 (SYNAPSE)

Studie: 205687 (SYNAPSE)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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 - SYNAPSE (Study in Nasal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab)	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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine randomisierte doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie.

A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **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:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IRT erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Prüfarzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Mortalität wurde als Sicherheitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Für die Analyse des Endpunktes Mortalität ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu Nasenpolypenscore

- Veränderung des Nasenpolypenscores
- Nasenpolypenscore Responder

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu Nasenpolypenscore wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen der Endpunkte zu Nasenpolypenscore ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Visuelle Analog-Skala (VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Visuelle Analog-Skala (VAS) wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts Visuelle Analog-Skala (VAS) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu SNOT-22

- Veränderung des SNOT-22
- SNOT-22 Responder

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu SNOT-22 wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen der Endpunkte zu SNOT-22 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: UPSIT**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der UPSIT wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts UPSIT ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu Nasenpolypenoperation

- Zeit bis zur ersten Nasenpolypenoperation
- Nasenpolypenoperation – Jahresrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu Nasenpolypenoperation wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen Endpunkte zu Nasenpolypenoperation ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu Reduktion von systemischen Kortikosteroiden

- Reduktion von systemischen Kortikosteroiden
- Zeit bis zur ersten Therapie mit systemischen Kortikosteroiden

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu Reduktion von systemischen Kortikosteroiden wurden als Wirksamkeitseindpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen Endpunkte zu Reduktion von systemischen Kortikosteroiden ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Reduktion von Antibiotika**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Reduktion von Antibiotika wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts Reduktion von Antibiotika ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Asthma Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Asthma Exazerbationen wurden als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts Asthma Exazerbationen ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Asthma Control Questionnaire (ACQ)-5

- ACQ-5
- ACQ-5 Responder

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu ACQ-5 wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen Endpunkte zu ACQ-5 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu SF-36

- SF-36
- SF-36 Responder

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu SF-36 wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen Endpunkte zu SF-36 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: WPAI**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der WPAI wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts WPAI ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)
- Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (tödlich)
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

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:

Bei der Studie 205687 (SYNAPSE) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Unerwünschten Ereignissen wurden als Sicherheitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Für die Analyse der Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/ unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Nur Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-) Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche Tabellen

Der Anhang 4-G befindet sich in einem separaten Dokument.