Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala)

GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG

Modul 4 C

Unzureichend kontrolliertes hypereosinophiles Syndrom (HES)

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 ... 30
4.2.1 Fragestellung ... 30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 32
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 34
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 ... 37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 38
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 ... 40
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 66
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 67
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 ... 82

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität ... 147
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse ... 168
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 180
4.3.1.3.2.1 A priori geplante Subgruppenanalysen ... 182
4.3.1.3.2.2 Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen ... 187
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 220
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 220
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 220
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 220
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 221
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 221
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 222
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 224
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 224
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 224
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 224
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 225
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 226
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 226
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 227
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 228
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 228
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 228
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 229
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 229
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 229
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 230
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 230
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 230
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 230
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 231
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 240
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 240
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 240
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 241
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 241
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 241
4.6 Referenzliste ... 242
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 248

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 252
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 254
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 258
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 272
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 284
Anhang 4-G : Zusätzliche Tabellen 306

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie 200622 ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52) 21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs 32
Tabelle 4-3: Standardisierte HES-Beurteilung 45
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 71
Tabelle 4-11: Zusammenfassung des aktuellen Gesundheitszustandes – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population 72
Tabelle 4-12: HES-Therapie zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population 74
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Mortalität 80
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-18: Operationalisierung von HES-Schub 82
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil Patienten mit einem HES-Schub in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 84
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 20-32 86

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 88
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Rate an HES-Schüben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
Tabelle 4-24: Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome, die zu einem klinisch manifestierten HES-Schub (nach Definition a)) führte 92
Tabelle 4-25: Operationalisierung von BFI 94
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung des Gesamt-BFI Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 95
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung des BFI Item 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 97
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Gesamt-BFI Score Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32 99
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1.5 im BFI Item 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-31: Operationalisierung von HES-DS 102
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HES-DS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 103
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Muskel-/Gelenkschmerzen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 106
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Schüttelfrost oder Schweißausbrüche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 108
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Bauchschmerzen oder Blähungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 110
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Atemsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 .. 112
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 114
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Hautsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 ... 116
Tabelle 4-40: Ergebnisse für HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 118
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Therapieansprechen 120

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Anteil Patienten mit einer Verbesserung ≥1 Kategorie im Therapieansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 121
Tabelle 4-44: Ergebnise für Gesamtansprechen auf die Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Woche 32 122
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Schweregrad der Symptome 124
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 125
Tabelle 4-48: Operationalisierung von modifizierten MSAS-SF 127
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für modifizierten MSAS-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 128
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (globaler Stress-Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 130
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (körperliche Symptome Subskalen-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 132
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 134
Tabelle 4-54: Ergebnisse für modifizierter MSAS-SF Responder (Verbesserung um ≥0.6 im modifizierten MSAS-SF Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 137
Tabelle 4-55: Operationalisierung von PROMIS 139
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 140
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung des PROMIS – Schlaf Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 142
Tabelle 4-59: Ergebnisse für PROMIS Responder (Verbesserung um ≥0.6 im PROMIS körperliche Funktion Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 .. 144
Tabelle 4-60: Ergebnisse für PROMIS Responder (Verbesserung um ≥1 im PROMIS Schlaf Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 145
Tabelle 4-61: Operationalisierung von SF-36 147
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung von SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 149
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung von SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 151
Tabelle 4-65: Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 153
Tabelle 4-66: Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 154
Tabelle 4-67: Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS ≥9.4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 155
Tabelle 4-68: Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS ≥9.6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32 156
Tabelle 4-69: Operationalisierung von WPAI 158
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 159
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 161
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 163
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 166
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse 168
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177
Tabelle 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 181

Tabelle 4-84: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 183
Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der Patienten mit einem HES-Schub (ITT) 187
Tabelle 4-86: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 20-32) (ITT) 188
Tabelle 4-87: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum ersten HES-Schub (ITT) 188
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Zeit bis zum ersten HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Tabelle 4-89: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Rate an HES-Schüben (ITT) 190
Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des Gesamt-BFI Scores (ITT) 190
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Veränderung des Gesamt-BFI Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des BFI Item 3 (ITT) 192
Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) (ITT) 193
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-95: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesamtansprechen auf die Therapie (ITT) 195
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Arzt beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 195
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Woche 32 197
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Arzt beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 198
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 200
Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) (ITT) 201

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 202
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 203
Tabelle 4-103: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung der modifizierten MSAS-SF (ITT)..... 205
Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score (ITT) 205
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32..... 206
Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des PROMIS – Schlaf Score (ITT) 207
Tabelle 4-107: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 Responder (PCS ≥5 Punkte) (ITT)..... 208
Tabelle 4-108: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte) (ITT) 208
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 209
Tabelle 4-110: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu WPAI (ITT).... 211
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 212
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32..... 213
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 215
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32 216
Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen (ITT) 218
Tabelle 4-116: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ITT) 218
Tabelle 4-117: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 219
Tabelle 4-118: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien..... 220

Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 221
Tabelle 4-120: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 222
Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 222
Tabelle 4-122: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 223
Tabelle 4-123: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 223
Tabelle 4-124: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 225
Tabelle 4-125: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 226
Tabelle 4-126: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 226
Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 227
Tabelle 4-128: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 229
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 229
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Studie 200622 ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52) 232
Tabelle 4-131: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 240
Tabelle 4-132: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT 249
Tabelle 4-133: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT 249
Tabelle 4-134: Bibliographische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT 250
Tabelle 4-135: Suchstrategie in clinicaltrials.gov für die Suche nach RCT 252
Tabelle 4-136: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register für die Suche nach RCT 253
Tabelle 4-137: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform für die Suche nach RCT 253
Tabelle 4-138: Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Registersuche – Indikation HES 258
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 200622 273
Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 200662 285

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten HES-Schub (Treatment policy estimand) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.3) 89

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten klinisch manifestierten HES-Schub (Entsprechend der Definition a)) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.2) 90

Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Gesamt-BFI Scores mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.19) 97

Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des BFI Item 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.9) 99

Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.15) 105

Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Muskel-/Gelenkschmerzen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17)..... 108

Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Schüttelfrost oder Schweißausbrüche) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17)..... 110

Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Bauchschmerzen oder Blähungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17)..... 112

Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Atemsymptome) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17) 114

Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17)..... 116

Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Hautsymptome) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17) 118

Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung der modifizierten MSAS-SF (Gesamtscore) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.21)..... 130

Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung der modifizierten MSAS-SF (globaler Stress Index) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.21)..... 132

Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung der modifizierten MSAS-SF (körperliche Symptome Subskalen-Score) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.21) 134

Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung der modifizierten MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.21) 136

Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.23)..... 141

Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des PROMIS – Schlaf Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.23) 143

Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für die SF-36 PCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.5) 150

Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf für die SF-36 MCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.6) 152

Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.15) 161

Abbildung 4-22: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.16) 163

Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.17) 165

Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.18) 167

Abbildung 4-25: Rate an HES-Schüben nach Eosinophilen zu Baseline. RR abgeleitet aus negativer binomialer Regression mit Kovariate OCS zu Baseline (Quelle: (3GSK, 2020, Abbildung 2.27) 186

Abbildung 4-26: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie 200622..... 283

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
BFI	Brief Fatigue Inventory
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trials Register
CVT	Cardiovascular and thromboembolic Evenst (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
FEV_1	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
F/P	Fip1-like1-Platelet Derived Growth Factor Receptor α (FIP1L1-PDGFRa)
FVC	Forced Vital Capacity
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI/L	Giga (109)/Liter
GSK	GlaxoSmithKline
HBsAG	Hepatitis B surface antigen (Hepatitis B Oberflächenantigen)
HCRU	Healthcare resource utilization

HES	Hypereosinophiles Syndrom
HES-DS	HES Daily Symptoms (HES tägliche Symptome)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l / L	Liter
LS	Least Squares
Max	Maximum
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	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
ms	Millisekunden
MSAS	Memorial Symptom Assessment Scale
MSAS-SF	Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Number (Anzahl)
N	Total Number (Gesamtanzahl)
NB	Nicht berechnet
NBB	Nicht berechenbar
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug

OCS	Orale Kortikosteroide
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PCS	Physical Component Summary
PRO	Patient Reported Outcome
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QTc	QT-Strecke, korrigiert (Herzrhythmus)
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RTS	Response to Therapy Score (Therapieansprechen)
SAF	Safety
s.c.	Subkutan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-36	Short Form-36 (Fragebogen zur Lebensqualität)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SSR	Subject-Rated Symptom Severity (Patientenberichtete Symptomschwere)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von besonderem Interesse
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal (obere Normbereichsgrenze)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
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
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom (HES) ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache, wird im Vergleich zur ZVT anhand der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 200622 auf Basis statistisch signifikanter Vorteile in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt.

Beim HES handelt es sich um eine seltene und heterogene Gruppe von Erkrankungen, die weltweit als „Orphan disease" eingestuft wird und bei der eine persistierende Hypereosinophilie mit einer Organdysfunktion bis zur Organschädigung vorliegt. Das klinische Erscheinungsbild und der Krankheitsverlauf sind je nach den betroffenen Organsystemen sehr unterschiedlich und können schnell auftretende, lebensbedrohliche kardiovaskuläre oder neurologische Komplikationen umfassen. Das HES verläuft typischerweise in wiederholten Schüben, die sich mit Phasen einer kontrollierten Erkrankung abwechseln, kann jedoch auch in Form einer anhaltenden chronischen Erkrankung auftreten.

Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie des HES sind trotz eines hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs sehr begrenzt. Die zur Behandlung empfohlenen Therapien, wie Kortikosteroide oder Immunsuppressiva, sind nicht zugelassen, basieren auf limitierter Evidenz und/oder weisen ein unverträgliches Sicherheitsprofil auf, wodurch Bedarf für neue und gezielte Therapien besteht.

Vor diesem Hintergrund konnten zahlreiche zum Teil erhebliche positive Effekte von Mepolizumab auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden, darunter die signifikante Reduktion von HES-Schüben, die eine unzureichende Krankheitskontrolle widerspiegeln und sich durch Symptomverschlechterungen in einem oder mehreren Organsystemen äußern. Die verbesserte Symptomkontrolle unter Mepolizumab spiegelt sich ebenfalls in einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubs sowie einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Patienten unter Mepolizumab verspürten eine Abnahme in der für sie als belastend wahrgenommenen Symptome und hatten signifikant weniger Einschränkungen in ihren Alltagsaktivitäten als Patienten in der Kontrollgruppe. Das von Mepolizumab bekannte sehr gute Sicherheitsprofil wurde erneut bestätigt. 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 Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache, 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 unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare nicht-hämatologische

Sekundärursache) 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 ([1]G-BA, 2016;[2]G-BA, 2019).

Im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zur vorliegenden Indikation am 25.09.2019 legte der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als ZVT fest.

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der ZVT in der o.g. Indikation legt GSK die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie 200622 vor.

Datenquellen

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab im Vergleich zur ZVT bildet die Studie 200622. Die Studie 200622 ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit schwerem Hypereosinophilem Syndrom ([3]GSK, 2020)).

In die 32-wöchige Studie 200622 wurden Jugendliche (ab 12 Jahre) und Erwachsene mit einer HES-Diagnose, die mindestens 6 Monate vor Randomisierung gestellt wurde, eingeschlossen. Die HES-Diagnose basierte auf Anzeichen oder Symptomen einer Beteiligung und/oder Funktionsstörung von Organsystemen, die in direktem in Zusammenhang stehen mit einer Bluteosinophile >1.500/µL (mind. 2 Messungen) und/oder einer Gewebeeosinophilie die bis zum Zeitpunkt der Randomisierung dokumentiert sein mussten. Weiterhin lag bei den Patienten eine Historie von 2 oder mehr HES-Schüben in den letzten 12 Monaten vor und eine Bluteosinophilie von ≥1.000 Zellen/µL bei Screening.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien als die Studie 200622 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 Dossiers 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 herangezogener Studie erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurden soweit möglich dem Studienbericht und Studienprotokoll entnommen (siehe Anhang 4-E).

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden mit der Studie 200622 eine RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Diese Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppe 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 Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und deren Endpunkte.

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

Die herangezogene Studie erfasst patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen. Die Studiendauer der ausgewählten Studie betrug 32 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 200622 ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52)

200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
SUE (tödlich)	- (es traten keine Todesfälle in der Kontrollgruppe und ein Todesfall in der Interventionsgruppe auf)	-
Morbidität		
HES-Schub		
Anteil der Patienten mit einem HES-Schub	**OR: 0.28 (0.12, 0.64)** **p=0.003** **RR: 0.50 (0.28, 0.85)** **ARR: -0.28 (-0.45, -0.08)** **p=0.006**	beträchtlich
Anteil der Patienten mit einem klinisch manifestierten HES-Schub [1]	**OR: 0.34 (0.15, 0.80)** **p=0.013** **RR: 0.52 (0.28, 0.94)** **ARR: -0.22 (-0.40, -0.03)** **p=0.006**	gering
Zeit bis zum ersten HES-Schub	**HR: 0.34 (0.18, 0.67)** **p=0.002**	erheblich
Zeit bis zum ersten klinisch manifestierten HES-Schub (Def. a) [1]	**HR: 0.38 (0.18, 0.77)** **p=0.008**	erheblich
Jahresrate (alle Schübe)	**RR: 0.34 (0.19, 0.63)** **p<0.001**	erheblich
BFI		
Gesamtscore Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥1.5)	OR: 0.48 (0.17, 1.32) p=0.152 RR: 0.59 (0.28, 1.16) ARR: -0.13 (-0.29, 0.04) p=0.182	-
BFI Gesamtscore (Veränderung von Baseline)	MD: -0.64 (-1.44, 0.17) P=0.118 Hedges' g: -0.37 (-0.83, 0.10)	-

200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Item 3 Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥1.5)	OR: 0.54 (0.21, 1.39) p=0.200 RR: 0.61 (0.30, 1.17) ARR: -0.13 (-0.30, 0.04) p=0.192	-
BFI Item 3 (Veränderung von Baseline)	MD: -0.75 (-1.55, 0.06) P=0.068 Hedges' g: -0.37 (-0.77, 0.03)	-
HES-DS		
Muskel-/Gelenkschmerzen	MD: -0.76 (-1.52, 0.01) p=0.052 Hedges' g: -0.40 (-0.80, 0.00)	-
Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	**MD: -0.78 (-1.47, -0.09)** **p=0.026** **Hedges' g: -0.46 (-0.86, -0.05)**	gering
Bauchschmerzen oder Blähungen	**MD: -0.70 (-1.39, 0.00)** **p=0.049** **Hedges' g: -0.40 (-0.81, 0.00)**	gering
Atemsymptome	**MD: -0.91 (-1.68, -0.13)** **p=0.022** **Hedges' g: -0.47 (-0.88, -0.07)**	gering
Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle	MD: -0.75 (-1.53, 0.03) p=0.059 Hedges' g: -0.39 (-0.79, 0.01)	-
Hautsymptome	MD: -0.25 (-1.04, 0.53) p=0.522 Hedges' g: -0.13 (-0.53, 0.27)	-
HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥1.5)	OR: 0.60 (0.24, 1.51) p=0.279 RR: 0.68 (0.36, 1.17) ARR: -0.13 (-0.31, 0.05) p=0.224	-

200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Veränderung von Baseline	MD: -0.69 (-1.41, 0.03) p=0.062 Hedges' g: -0.38 (-0.78, 0.02)	-
Therapieansprechen		
Anteil Patienten mit einer Verbesserung (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥1 Kategorie)	OR: 0.63 (0.29, 1.38) p=0.251 RR: 0.79 (0.50, 1.20) ARR: -0.11 (-0.30, 0.08) p=0.335	-
Gesamtansprechen auf die Therapie	Durch den Arzt beurteilt: OR: 0.55 (0.28, 1.09) p=0.085 Durch den Patienten beurteilt: OR: 0.56 (0.28, 1.11) p=0.097	-
Schweregrad der Symptome		
Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt)	OR: 0.89 (0.45, 1.75) p=0.737	-
modifizierter MSAS-SF		
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (Gesamtscore)	MD: -0.16 (-0.36, 0.03) p=0.104 Hedges' g: -0.36 (-0.79, 0.08)	-
modifizierter MSAS-SF Responder (Gesamtscore) (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥0.6)	OR: 0.65 (0.23, 1.85) p=0.420 RR: 0.75 (0.31, 1.66) ARR: -0.06 (-0.21, 0.10) p=0.628	-
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (globaler Stress-Index)	MD: -0.18 (-0.44, 0.08) p=0.166 Hedges' g: -0.31 (-0.74, 0.13)	-
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (körperliche Symptome Subskalen-Score)	MD: -0.20 (-0.41, 0.01) p=0.057 Hedges' g: -0.42 (-0.86, 0.02)	-

200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score)	MD: -0.10 (-0.43, 0.24) p=0.570 Hedges' g: -0.12 (-0.56, 0.31)	-
PROMIS		
Körperliche Funktion Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥0.6)	OR: 0.87 (0.32, 2.38) p=0.792 RR: 1.00 (0.49, 2.02) ARR: 0.00 (-0.16, 0.16) p=1.000	-
Körperliche Funktion (Veränderung von Baseline)	MD: 0.15 (-0.13, 0.44) P=0.287 Hedges' g: 0.23 (-0.20, 0.67)	-
Schlaf Score Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥1)	OR: 0.73 (0.24, 2.19) p=0.569 RR: 1.00 (0.42, 2.39) ARR: 0.00 (-0.16, 0.16) p=1.000	-
Schlaf Score (Veränderung von Baseline)	MD: -0.30 (-0.62, 0.01) P=0.058 Hedges' g: -0.42 (-0.86, 0.01)	-
Lebensqualität		
SF-36		
PCS Responder (MID: ≥5 Punkte)	OR: 0.79 (0.33, 1.87) p=0.592 RR: 0.87 (0.52, 1.43) ARR: -0.06 (-0.24, 0.13) p=0.694	-
MCS Responder (MID: ≥5 Punkte)	OR: 0.50 (0.20, 1.22) p=0.127 RR: 0.68 (0.38, 1.11) ARR: -0.15 (-0.33, 0.04) p=0.167	-

200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
PCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥9.4 Punkte)	**OR: 0.10 (0.02, 0.44) p=0.002 RR: 0.25 (0.07, 0.69) ARR: -0.22 (-0.37, -0.08) p=0.005**	-
MCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥9.6 Punkte)	OR: 0.32 (0.10, 1.09) p=0.069 RR: 0.43 (0.13, 1.03) ARR: -0.15 (-0.30, 0.00) p=0.081	-
WPAI		
Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit	MD: 7.67 (-10.71, 26.05) p=0.399 Hedges' g: 0.28 (-0.37, 0.92)	-
Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit	MD: -7.86 (-21.56, 5.85) p=0.251 Hedges' g: -0.41 (-1.09, 0.28)	-
Beeinträchtigung der Arbeitsleistung aufgrund von Krankheit	MD: -7.51 (-26.90, 11.89) p=0.438 Hedges' g: -0.25 (-0.90, 0.39)	-
Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit	**MD: -16.59 (-26.39, 6.80) p=0.001 Hedges'g: -0.74 (-1.18, -0.29)**	beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	OR: 1.19 (0.32, 4.63) RR: 1.02 (0.87, 1.20) ARR: 0.02 (-0.11, 0.15) p>0.999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	OR: 1.15 (0.36, 3.76) RR: 1.13 (0.45, 3.22) ARR: 0.02 (-0.13, 0.16) p>0.999	-

200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	OR: 1.00 (0.01, 79.96) RR: 1.00 (0.03, 33.34) ARR: 0.00 (-0.09, 0.09) p>0.999	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	**Schwerwiegende Infektionen [2]** **OR: ∞ (2.02, ∞)** **RR: ∞ (1.66, ∞)** **ARR: 0.13 (0.05, 0.25)** **p=0.013**	- [2]

[1] Schub nach Definition a): eine durch HES verursachte klinische Manifestation, die auf einer vom Arzt dokumentierten Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome mit Hilfe einer standardisierten Beurteilung basiert und eine der folgenden Maßnahmen notwendig macht:

- Eine Anhebung der Erhaltungs- OCS-Dosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage
- Eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie

[2] Die schwerwiegenden Infektionen wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft. Weiterhin gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Nebenwirkungslast unter Mepolizumab und bei den weiteren untersuchten unerwünschten Ereignissen (UEs) von besonderem Interesse zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab zusätzlich zu SoC bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache, im Vergleich zu SoC plus Placebo wurde in der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 200622 untersucht. In die Studie 200622 waren 108 Patienten eingeschlossen, die zusätzlich zu SoC entweder mit Mepolizumab oder Placebo behandelt wurden. SoC umfasste in beiden Behandlungsarmen OCS und immunsuppressive oder zytotoxische Therapie, die in den 4 Wochen vor Randomisierung stabil sein musste. Dieses Therapieschema musste während des gesamten 32-wöchigen Behandlungszeitraums beibehalten worden sein, es sei denn, es kam zu einer Verschlechterung der Symptome, die eine Erhöhung der Therapie erforderten. Wenn bei einem Patienten nach der Randomisierung eine Verschlechterung der Symptome auftrat und eine Erhöhung der Therapie erforderlich war, wurde dies als HES-Schub gewertet. Sobald die Erkrankung wieder unter Kontrolle war, wurde der Prüfarzt angewiesen, die Dosis der HES-Therapie nach ärztlicher Maßgabe wieder auf das Niveau vor der Verschlechterung der Erkrankung anzupassen. Eine weitere Reduktion der

HES-Standardtherapie aus Sicherheitsgründen mit Rückkehr zum ursprünglichen Dosierungsschema, falls notwendig, war in Absprache mit dem GSK Medical Monitor erlaubt. Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass die HES-Symptome durch eine Behandlung mit 300 mg Mepolizumab subkutan verabreicht kontrolliert werden können (Vermeidung von HES-Schüben).

Die Studie 200622 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:

<u>Morbidität</u>

- HES-Schübe (Anteil der Patienten mit Schüben und Zeit bis zum ersten Schub
- HES-DS
    - Schüttelfrost oder Schweißausbrüche
    - Bauchschmerzen oder Blähungen
    - Atemsymptome

<u>Lebensqualität</u>

- SF-36 PCS (Responseschwelle nach IQWiG (15%))
- WPAI Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit

Im Vergleich zu Placebo + SoC zeigten sich in der Studie 200622 signifikante Nachteile für Mepolizumab + SoC bezüglich der schwerwiegenden Infektionen. So traten in der Mepolizumab-Gruppe 7 schwerwiegende Infektionen auf (13%), in der Kontrollgruppe keine. Zu diesen Infektionen zählten septischer Schock, Bronchitis, infektiöse Bursitis, Divertikulitis, Erysipel, Leberabszess und Zahninfektion. In den Meldungen über die 7 schwerwiegenden Infektionen in der Mepolizumab-Gruppe wurden keine Muster in Bezug auf den anatomischen Ort der Infektion oder die Art der Infektion beobachtet. Die schwerwiegenden Infektionen wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft. Bei 5 der 7 Patienten wurden existierende Konditionen oder Vorkommnisse während der Studie festgestellt, die wahrscheinlich zur Entwicklung der Infektionen beigetragen haben:

- ein Patient mit septischem Schock hatte im Vorfeld einen schweren HES-Schub, der schließlich zur Hospitalisierung und zum Tod führte,
- ein Patient mit Divertikulitis hatte eine Vorgeschichte von Divertikulose,

- ein Patient mit Leberabszess hatte eine Vorgeschichte einer Duodenopankreatektomie/Kausch-Whipple-Operation,

- ein Patient mit Erysipel und ein Patient mit Bursitis war gestürzt mit Verletzungen, die die jeweilige Infektion zur Folge hatten.

Die zwei übrigen Patienten mit schwerwiegenden Infektionen (Bronchitis und Zahninfektion) haben sich in einem erwartbaren Zeitrahmen erholt. Mit Ausnahme des Patienten, der in Folge eines schweren HES-Schubs im Vorfeld an einem septischen Schock verstorben war, konnte die Behandlung mit Mepolizumab bei allen betroffenen Patienten fortgesetzt werden. Weiterhin gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Nebenwirkungslast unter Mepolizumab und bei den weiteren untersuchten UEs von besonderem Interesse zeigten sich keine Auffälligkeiten.

HES muss umgehend und intensiv behandelt werden, um die Morbidität und Mortalität als Ergebnis der Organschädigung zu reduzieren ([4]Dispenza, et al., 2018). Eine Reduktion der Eosinophilenzahl bewirkt Verbesserungen der Organfunktionen und der klinischen Symptome inklusive Organomegalie (Splenomegalie, Hepatomegalie, Splenohepatomegalie), kardiopulmologische Effekte, mukosale Ulcera und Hautmanifestationen ([5]Butt, et al., 2017). Daher sind bei HES die Kontrolle von Symptomen und der Bluteosinophilen wichtige Therapieziele. Die Behandlung des HES wird in der Praxis nach diesen beiden Parametern angepasst. In der Studie 200622 wurde mit den Endpunkten zu HES-Schüben versucht, diese Therapieziele abzubilden. Ein HES-Schub spiegelt eine unzureichende Krankheitskontrolle wider und äußert sich durch Symptomverschlechterung in einem oder mehreren Organsystemen. Die Medikamente, die zur Behandlung von HES-Schüben eingesetzt werden, können wiederum schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen haben, so dass einerseits die Reduktion und Vermeidung von Schüben und andererseits die Verringerung des Bedarfs an diesen Medikamenten wichtige Ziele des Krankheitsmanagements sind.

Bei Patienten in der Studie 200622, die mit Mepolizumab als Zusatztherapie zu SoC behandelt wurden, traten signifikant weniger Schübe auf, als in der Kontrollgruppe (28% unter Mepolizumab, 56% in der Kontrollgruppe, RR (95% KI): 0.50 (0.28, 0.85) und die Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubs konnte verlängert werden (HR (95% KI): 0.38 (0.18, 0.77)) - darin spiegelt sich die verbesserte Symptomkontrolle wieder. Neben den signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in der Morbidität zeigte sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36, PCS bzw. MCS) folgendes Bild: Bei Anwendung des in der wissenschaftlichen Literatur etablierten Response-Schwellenwertes von 5 Punkten liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mepolizumab und der ZVT vor. Die kürzlich vom IQWiG vorgeschlagene Response-Schwellen von 15% der Skalenspannweite übersetzt sich zu einem Schwellenwert von 9.4 (PCS) bzw. 9.6 (MCS). Unter Anwendung dieser Schwellen stellte sich unter Mepolizumab bei 30% der Patienten eine Verbesserung der körperlichen Dimension der Lebensqualität ein (PCS), in der Kontrollgruppe erreichten dies nur 7% der Patienten (RR (95% KI): 0.25 (0.07, 0.69)). Patienten, die mit Mepolizumab behandelt wurden, verspürten außerdem eine Abnahme in der für sie als belastend wahrgenommenen Symptome „Schüttelfrost oder Schweißausbrüche“, „Bauchschmerzen oder Blähungen“ und

„Atemsymptome“ und hatten signifikant weniger Einschränkungen in ihren Alltagsaktivitäten als Patienten in der Kontrollgruppe

Für Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache ergibt sich aus den beobachteten positiven Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit 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 unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache), 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 ([1]G-BA, 2016;[2]G-BA, 2019).

Patientenpopulation

Die für diese Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache.

Intervention

Medikamentöse Therapie mit Mepolizumab 300 mg s.c. + SoC zur Behandlung des HES.

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 25.09.2029 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Endpunkte

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

Mortalität

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Morbidität

- HES-Schub
- Brief Fatigue Inventory (BFI)
- HES Daily Symptoms (HES-DS)
- Therapieansprechen
- Schweregrad der Symptome
- Modifizierter Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form (MSAS-SF)
- Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) Körperliche Funktion und Schlaf

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Short Form-36 (SF-36 v2)
- Work Productivity and Activity Impairment (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	**Patientenpopulation:** erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist. Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.

E2	**Intervention:** Mepolizumab 300 mg s.c. Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.
E3	**Vergleichstherapie:** Therapie nach Maßgabe des Arztes Begründung: Entspricht der Standardtherapie im Anwendungsgebiet
E4	**Endpunkte:** Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll, nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA, auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	**Studientyp:** Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (gemäß Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).
E6	**Studiendauer:** Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen. Begründung: Effekte auf patientenrelevante Endpunkte lassen sich ab einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen verlässlich belegen.

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 04.10.2021 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 (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 –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

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 Rechercheschritte. Begründen Sie

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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 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/Publikationen 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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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 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 200622 herangezogen. Diese stellt die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zur ZVT dar.

[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.

Bei der Studie 200622 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppen-Studie mit 32-wöchiger Behandlungszeit. Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme randomisiert und erhielten alle 4 Wochen entweder 300 mg s.c. Mepolizumab oder Placebo – jeweils zusätzlich zur Erhaltungstherapie.

Patientencharakteristika

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

- Geschlecht
- Alter
- Ethnie
- Größe
- Gewicht
- BMI
- Erkrankungsdauer
- HES-Symptome, die vom Patienten als am störendsten empfunden werden
- Komorbiditäten

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Mortalität

- schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Morbidität

- HES-Schub
    - Anteil Patienten mit HES-Schub
    - Zeit bis zum ersten HES-Schub
    - Rate an HES-Schüben

- Brief Fatigue Inventory (BFI)
    - Anteil Patienten mit Verbesserung im Gesamt-BFI
    - Veränderungen im Vergleich zu Baseline im Gesamt-BFI Score
    - Anteil Patienten mit einer Verbesserung im durchschnittlichen Schweregrad der täglichen Fatigue
    - Veränderungen im Vergleich zu Baseline im durchschnittlichen Schweregrad der täglichen Fatigue
- HES tägliche Symptome (HES-DS)
    - Anteil Patienten mit einer Verbesserung
    - Veränderungen im Vergleich zu Baseline
    - Veränderungen im Vergleich zu Baseline nach Symptom
- Therapieansprechen
    - Anteil Patienten mit Verbesserung im Therapieansprechen beurteilt durch den Arzt
    - Anteil Patienten mit Verbesserung im Therapieansprechen beurteilt durch den Patienten
- Schweregrad der Symptome
    - Schweregrad der Symptome vom Patienten beurteilt
- Modifizierter MSAS-SF
    - Anteil Patienten mit einer Verbesserung im modifizierten MSAS-SF Gesamtscore
    - Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF Gesamtscore
    - Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF globalen Stress-Index
    - Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF körperliche Symptome Subskalen-Score
    - Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF psychische Symptome Subskalen-Score

- Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) Körperliche Funktion und Schlaf
    - Anteil Patienten mit einer Verbesserung im PROMIS Körperliche Funktion Score und im Schlaf Score
    - Veränderung im Vergleich zu Baseline im PROMIS Körperliche Funktion und im Schlaf Score
    - Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥0.6 im PROMIS Körperliche Funktion Score zu Woche 32
    - Veränderung im Vergleich zu Baseline im PROMIS Körperliche Funktion zu Woche 32
    - Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1 im PROMIS Schlaf Score zu Woche 32
    - Veränderung im Vergleich zu Baseline im PROMIS Schlaf Score zu Woche 32

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Short Form-36 (SF-36 v2)
    - Anteil Patienten mit einer Verbesserung im SF-36 MCS & PCS
    - Veränderung im Vergleich zu Baseline im SF-36 MCS & PCS
    - Veränderung im Vergleich zu Baseline in den SF-36 Domänen (0-100) Scores (Körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden)
- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Questionnaire
    - Veränderung im Vergleich zu Baseline in den 4 Domänen des WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit, Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit, Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit, Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)

Unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse (UEs) während der Behandlung
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während der Behandlung

- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESIs)

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Die Studie 200622 war die erste großangelegte prospektive Zulassungsstudie für ein Arzneimittel zur Therapie des HES. Dementsprechend existierten bis zu dieser Zeit keine Standards für die zu untersuchenden Endpunkte und mussten mit dieser Studie erstmalig entwickelt werden.

Mortalität

Die Mortalität wird im Rahmen der UEs erfasst. Schwerwiegende unerwünschte tödlich verlaufende Ereignisse werden entsprechend MedDRA kodiert und nach Preferred Term (PT) und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Schwerwiegende UEs (SUEs) werden ab Studienbeginn bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase gezählt.

Morbidität

HES-Schub

Ein HES-Schub wird folgendermaßen definiert:

a) eine durch HES verursachte klinische Manifestation, die auf einer vom Arzt dokumentierten Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome mit Hilfe einer standardisierten Beurteilung (s.u.) basiert und eine der folgenden Maßnahmen notwendig macht:

- Eine Anhebung der Erhaltungs- OCS-Dosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage
- Eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie

oder

b) Empfang von 2 oder mehr Zyklen einer verblindeten, aktiven OCS-Behandlung während der Studienbehandlung

Standardisierte Beurteilung:

Das Konzept des HES-Schubes, bei dem eine klinische Verschlechterung mit einer therapeutischen Konsequenz vorliegt, entspricht dem bei den Bewertungsverfahren für die Behandlung des Asthma bronchiale allgemein akzeptiertem patientenrelevanten Endpunkt Exazerbationen [siehe zum Bespiel Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Benralizumab (Asthma bronchiale)] ([6]G-BA, 2018), denn beim HES-Schub liegt wie bei einer Asthma-Exazerbation eine dokumentierte Verschlechterung des klinischen Zustandes vor, was eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer Dosiserhöhung einer bestehenden Medikation bzw.

den Beginn einer neuen Medikation erfordert. Das Schubkonzept (Flare) als Operationalisierung des Gesundheitszustandes wurde auch in der Nutzenbewertung von Belimumab als patientenrelevant angesehen. Als Marker für die Krankheitsaktivität spiegelt es den Gesundheitszustand der Patienten mit HES wider. Die Verhinderung von HES-Schüben ist daher eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und damit patientenrelevant im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA. Des Weiteren ist dieser Endpunkt ein Surrogat für die Verhinderung von Nebenwirkungen, mit denen OCS, zytotoxische und immunsuppressive Therapien verbunden sind.

Das klinische Erscheinungsbild von HES umfasst eine Vielzahl von Endorganmanifestationen. In dem Bestreben, die klinischen Manifestationen in den am häufigsten betroffenen Organsystemen bei Patienten mit HES zu beurteilen, wurde von den Prüfärzten eine standardisierte Beurteilung eingesetzt, um die Krankheit zu Beginn der Studie zu charakterisieren und auch die Veränderungen während des Behandlungszeitraums zu überwachen. Diese standardisierte Beurteilung ist das Ergebnis des kollektiven Inputs eines Expertengremiums auf dem Gebiet des HES und bot den Prüfärzten einen einheitlichen Rahmen für die Beurteilung eines HES-Schubs. Die standardisierte Beurteilung wurde verwendet, um die klinischen Manifestationen des Patienten zu erfassen, aber letztendlich nutzten die Prüfärzte ihr klinisches Urteilsvermögen, um zu bestimmen, ob bei einem Patienten ein HES-Schub bestand.

Während der Studie beurteilte der Prüfarzt die Patienten bei jeder Visite und zusätzlich, wenn das Auftreten eines Schubs vermutet wurde, mit Hilfe der standardisierten Beurteilung und legte fest, ob die Verschlechterung der klinischen Anzeichen und Symptome eine Erhöhung der HES-Medikation rechtfertigte. Die standardisierten Beurteilungen charakterisierten die klinischen Manifestationen jedes Patienten zu Beginn der Studie und überwachten die Veränderungen während der gesamten Studie. Der Prüfarzt wurde gebeten, andere mögliche Ursachen für die Veränderung der klinischen Symptome auszuschließen, wie z. B. eine Infektion, bevor er einen HES-Schub diagnostizierte. Für die Kategorie "andere" wurden spezifische Komponenten der körperlichen Untersuchung als Teil der standardisierten Beurteilung zu Baseline und während der gesamten Studie verwendet, um das Vorhandensein oder Fehlen von Veränderungen der Untersuchungsergebnisse zu überwachen.

Tabelle 4-3: Standardisierte HES-Beurteilung

Symptom	**Beurteilung**
Konstitutionell	
• Fatigue • Schmerz • Angioödem (Schwellung unter der Haut)	Jedes identifizierte Symptom wird auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet

Dermatologisch	
• Ausschlag • Juckreiz • Urtikaria • andere (soll spezifiziert werden)	Jedes identifizierte Symptom wird auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet
Gastrointestinal	
• durchschnittliche Anzahl von Erbrechen / Tag in der letzten Woche • durchschnittliche Anzahl von Diarrhö / Tag in der letzten Woche • durchschnittliche Anzahl von Stuhlgängen / Tag in der letzten Woche • Bauchschmerzen • Schwierigkeiten beim Schlucken von Nahrung	Jedes identifizierte Symptom wird auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet
Respiratorisch	
• Atemsymptome wie Kurzatmigkeit und Keuchen • Dyspnoe • Husten Symptome, die die Nasennebenhöhlen betreffen: • Nasale Obstruktion • Nasennebenhöhlenbedingter Kopfschmerzen, Schmerzen und Druckgefühl im Gesichtsbereich • Postnasaler Drip (Ausfluss im hinteren Teil des Rachens) • Eitrige Rhinorrhö (verfärbter und dicker Nasenausfluss) • Druckgefühl im Ohr	Jedes identifizierte Symptom wird auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet
Kardiovaskulär	
• Klassifizierung der Herzinsuffizienz für die funktionelle Kapazität • Klassifizierung der Herzinsuffizienz zur objektiven Beurteilung	Klasse I-IV Klasse A-D
Neurologisch	
• sensorisch • motorisch • kognitiv und mentale Veränderung	Jedes identifizierte Symptom wird auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet

andere	
Vaskulär, venös, arteriell, Pulslosigkeit, Splinter-Hämorrhagien, Nierenversagen, Splenomegalie, andere (soll spezifiziert werden)	Jedes identifizierte Symptom wird auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet
Hinweis: 0-3 Skala der Symptombewertung: 0= vorhanden aber ohne Einfluss, 1= vorhanden aber nur minimaler Einfluss, 2= bedeutsamer Einfluss auf Alltagsaktivität 3= Alltagsaktivitäten können nicht mehr ausgeführt werden	

Das Startdatum für einen klinisch manifestierten HES-Schub, auf den die Definition des Endpunkts entsprechend a) zutraf, war definiert als das Datum einer Verstärkung der Therapie (d.h. eine Anhebung der Erhaltungs- OCS-Dosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage oder eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie), wenn durch den Prüfarzt bestätigt wurde, dass dies aufgrund einer durch HES verursachten klinischen Manifestation notwendig war. Das Startdatum für einen HES-Schub, auf den die Definition des Endpunkts entsprechend b) zutraf, war definiert als das Datum der Blutentnahme, durch das der 2. Zyklus einer verblindeten, aktiven OCS-Behandlung getriggert wurde.

Die verblindete OCS-Behandlung wurde ausgelöst durch eine Erhöhung der Eosinophilenzahl über das vorab definierte Niveau (doppelter Baseline Wert oder ein Baseline Wert + 2500 cells/µL) ohne andere klinische Manifestationen während der Studie. Wenn ein Patient einen 2. Zyklus einer verblindeten, aktiven OCS-Behandlung innerhalb der 32-wöchigen Studienbehandlung erhielt, wurde dies als ein HES-Schub gewertet. Folgende Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Anteil Patienten, die einen HES-Schub während der 32-wöchigen Behandlungsperiode erleiden (Treatment policy estimand) und zwischen Behandlungswoche 20 – 32.
- Anteil Patienten, die einen HES-Schub während der 32-wöchigen Behandlungsperiode erleiden (while on treatment estimand) und zwischen Behandlungswoche 20 – 32
- Zeit bis zum ersten HES-Schub
- Rate an HES-Schüben
- Anteil Patienten, die einen klinisch manifestierten HES-Schub während der 32-wöchigen Behandlungsperiode erleiden (der o.g. Protokoll-Definition a) entspricht)
- Zeit bis zum ersten klinisch manifestierten HES-Schub (der o.g. Protokoll-Definition a) entspricht)

Die Zeit bis zum ersten HES-Schub wurde berechnet vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Schubs. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell verwendet mit den Kovariablen Baseline OCS-Dosis und Region.

Das Hazard Ratio wird berechnet, zusammen mit den 95% KIs. Kumulative Ereignis-Raten wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Der Anteil der Patienten, die einen HES-Schub erleiden (Woche 32 und Woche 20-32) wird mit einer logistischen Regressionsanalyse mit Adjustierung bezüglich der Kovariablen Baseline OCS-Dosis, Region und Behandlung analysiert.

Die Rate an HES-Schüben wurde für jeden Patienten berechnet als die Anzahl beobachteter Schübe, geteilt durch die Zeit (in Jahren) zwischen Randomisierung und entweder des Woche 32 Visitendatums (wenn verfügbar) oder dem Datum des Studienabbruchs. Die Anzahl an HES-Schüben wurde für jeden Patienten berechnet als Anzahl separater Startdaten eines Schubs. Um als separater Schub gezählt zu werden, musste das Startdatum eines Schubs mindestens 14 Tage nach dem Ende des vorangegangenen Schubs liegen.

Der relative Unterschied der Rate an HES-Schüben wird mittels eines negativen, binominalen, generalisierten linearen Modells geschätzt. Dieses Modell schloss Behandlungsgruppen, Region, Baseline OCS-Dosis und die beobachtete Zeit (als eine Offset-Variable) ein. Die geschätzten durchschnittlichen Raten pro Jahr, Rate-Ratio und 95% KIs werden dargestellt.

Brief Fatigue Inventory (BFI)

Schwäche und Müdigkeit zählt zu den bei HES am häufigsten berichteten Allgemeinsymptomen ([7]Shomali, et al., 2019). Der Brief Fatigue Inventory (BFI) ist ein Werkzeug, welches für die schnelle Einschätzung des Schweregrads des Fatigue-Syndroms sowohl im klinischen Screening als auch in klinischen Studien eingesetzt wird ([8]Mendoza, et al., 1999). Da hierbei vom Patienten direkt der Gesundheitszustand berichtet wird, ist dieser Endpunkt patientenrelevant. Die Patientenrelevanz wurde seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses auch bereits bei der Nutzenbewertung von anderen Arzneimitteln wie beispielsweise Givosiran und Burosumab festgestellt. Der BFI hat 9 Items. Der Patient bewertet sein momentanes Fatigue-Niveau, den durchschnittlichen und schwersten Grad an Fatigue über die vergangenen 24 Stunden hinweg, sowie die Beeinträchtigung durch Fatigue mittels einer numerischen Bewertungsskala, die von 0 (keine Fatigue/Beeinträchtigung) bis zur 10 reicht (so schlecht wie man es sich nur vorstellen kann, komplette Beeinträchtigung). Der Patient vervollständigt das Item 3 des BFI (schwerster Grad an Fatigue in den letzten 24 Stunden) täglich und den gesamten BFI alle 7 Tage zu Hause im elektronischen Tagebuch. Folgende Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Veränderungen im Vergleich zu Baseline im Gesamt-BFI Score zu Woche 32
- Veränderungen im Vergleich zu Baseline im schwersten Grad an Fatigue in den vergangenen 24 Stunden (BFI Item 3) zu Woche 32
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1.5 im Gesamt-BFI Score zu Woche 32

- Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1.5 im schwersten Grad an Fatigue in den vergangenen 24 Stunden (BFI Item 3) zu Woche 32

Die Veränderung gegenüber Baseline im Fatigue Schweregrad (schwerster Grad in den vergangenen 24 Stunden) zu Woche 32 wurde berechnet unter Verwendung des Durchschnitts der 7-tägigen, täglichen Bewertung des BFI Item 3 bis einschließlich dem Datum der Woche 32 Visite als Wert für Woche 32, und dem Durchschnitt der 7-tägigen, täglichen Bewertung des BFI Item 3 bis zum Tag vor der ersten Dosis als Baselinewert.

Die Veränderung gegenüber Baseline im Fatigue Schweregrad wurde zwischen den Behandlungsgruppen mit einem MMRM Modell mit den festen Effekten Behandlung, Region, Visite, Visite*Baselinewert, Visite*Behandlung, Baseline-OCS, Baselinewert analysiert.

Der Anteil der Patienten, mit einer Verbesserung wird mit einer logistische Regressionsanalyse analysiert mit Adjustierung bezüglich der Kovariablen Baseline OCS-Dosis, Region und Baseline Score.

HES tägliche Symptome (HES-DS)

Die Bewertung der HES-DS beinhaltet 6 konstitutionelle und Organsystem-spezifische Symptome, die häufig bei Patienten mit HES auftreten:

- Muskel-/Gelenkschmerzen
- Schüttelfrost oder Schweißausbrüche
- Bauchschmerzen oder Blähungen
- Atemsymptome
- Symptome der Nase oder Nasennebenhöhlen
- Hautsymptome

Zum Zeitpunkt der Randomisierungs-Visite gab der Patient bis zu drei Symptome an, die er als am stärksten belastend empfunden hat.

Jedes Symptom wurde täglich zu Hause im elektronischen Tagebuch bewertet. Da die Symptome vom Patienten selbst berichtet wurden, ist diese Einschätzung des Gesundheitszustandes patientenrelevant. Insbesondere das Symptom Schmerz wurde in mehreren Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt ([9]G-BA, 2017;[10]G-BA, 2012;[11]G-BA, 2021;[12]G-BA, 2017;[13]G-BA, 2019;[14]G-BA, 2018;[15]G-BA, 2015;[16]G-BA, 2017;[17]G-BA, 2020;[18]G-BA, 2021).

Jedes Item hat eine numerische Bewertungsskala mit 11 Punkten (0= Symptom ist nicht aufgetreten bis 10= Symptom ist schlimmstmöglich aufgetreten). Das jeweilige Symptom wird

jeden Abend bewertet, indem der Patient sich die schlimmste Erfahrung mit dem Symptom wieder vor Augen führt. Folgende Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Veränderungen im Vergleich zu Baseline im Score der am stärksten belastenden HES-Symptome (HES-DS) zu Woche 32

- Veränderungen im Vergleich zu Baseline der schwersten Ausprägung der HES-Symptome (HES-DS) zu Woche 32 nach Symptom (Muskel-/Gelenkschmerzen, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche, Bauchschmerzen oder Blähungen, Atemsymptome, Symptome der Nase oder Nasennebenhöhlen und Hautsymptome)

- Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1.5 im Score der am stärksten belastenden HES-Symptome (HES-DS) zu Woche 32

Die Veränderung gegenüber Baseline in den Scores der einzelnen Symptome zu Woche 32 wurde berechnet unter Verwendung des Durchschnitts der 7-tägigen, täglichen Bewertung der Symptome mittels HES-DS bis einschließlich dem Datum der Woche 32 Visite als Wert für Woche 32, und dem Durchschnitt der 7-tägigen, täglichen Bewertung der Symptome mittels HES-DS bis zum Tag vor der ersten Dosis als Baselinewert.

Die Veränderung gegenüber Baseline der HES-DS Scores (am stärksten belastende HES-Symptome und Schweregrad nach Symptom) wurde zwischen den Behandlungsgruppen mit einem MMRM Modell mit den festen Effekten Behandlung, Region, Visite, Visite*Baseline Wert, Visite*Behandlung, Baseline-OCS, Baselinewert analysiert.

Der Anteil der Patienten, mit einer Verbesserung wird mit einer logistische Regressionsanalyse analysiert mit Adjustierung bezüglich der Kovariablen Baseline OCS-Dosis, Region und Baselinewert.

Therapieansprechen

Der Arzt und der Patient beurteilen beide das Ansprechen auf die Behandlung (Arzt und Patient sollen die Bewertung unabhängig voneinander vornehmen) zu folgenden Zeitpunkten: alle 4 Wochen bis zu Woche 32
Der Patient soll die Bewertung abgeben, bevor irgendwelche Studienprozeduren oder Untersuchungen durchgeführt werden.
Der Arzt soll die Bewertung am Untersuchungsende vornehmen.
Es handelt sich hierbei um eine Gesamtbewertung des Ansprechens unter Verwendung einer Bewertungsskala, die 7 Punkte umfasst. Folgende Definitionen werden verwendet:

- 1 = signifikante Verbesserung
- 2 = moderate Verbesserung
- 3 = leichte Verbesserung
- 4 = keine Veränderung
- 5 = leichte Verschlechterung
- 6 = moderate Verschlechterung

- 7 = signifikante Verschlechterung

Im Dossier wird der Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im Gesamtansprechen auf die Therapie zu Woche 32

- Durch den Arzt beurteilt
- Durch den Patienten beurteilt

Schweregrad der Symptome

Der Patient beurteilt den Schweregrad der Symptome insgesamt auf einer Bewertungsskala, die 5 Punkte umfasst, alle 4 Wochen bis Woche 32:

- keine Symptome
- milde Symptome
- mittelschwere Symptome
- schwere Symptome
- sehr schwere Symptome

Da der Schweregrad der Symptome den Gesundheitszustand reflektiert, ist dieser Endpunkt patientenrelevant. Der Endpunkt wird analysiert mittels ordinaler, logistischer Regressionsanalyse (proportionale Odds), adjustiert für die Kovariablen Baseline OCS-Dosis, Region und Behandlung.

Modifizierter Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form (MSAS-SF)

Die Memorial Symptom Assessment Skala wurde entwickelt, um das Auftreten, den Schweregrad und die Belastung durch körperliche und psychische Symptome bei einer Reihe von Krebserkrankungen zu messen ([19]Chang, et al., 2000;[20]Portenoy, et al., 1994). Als patientenberichteter Gesundheitszustand ist dieser Endpunkt patientenrelevant.

Der MSAS gibt einen gesamten Score für die Belastung durch körperliche und psychologische Symptome an, die auf Beurteilungen der Symptomhäufigkeit und der dadurch ausgelösten Belastung basiert. Eine modifizierte Version des MSAS wurde entwickelt, basierend auf den in der Literatur beschriebenen Symptomen und dann bestätigt durch qualitative Interviews mit 26 Patienten mit HES. Der modifizierte MSAS reflektiert jeweils die vergangenen 7 Tage. Er wird zu Baseline und zu den Wochen 4, 8, 16, 24 und 32 erhoben. Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥0.6 im modifizierten MSAS-SF Gesamtscore zu Woche 32

- Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF Gesamtscore zu Woche 32

- Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF globalen Stress-Index zu Woche 32

- Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF körperliche Symptome Subskalen-Score zu Woche 32

- Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF psychische Symptome Subskalen-Score zu Woche 32

Der Anteil der Patienten mit Verbesserung wird analysiert mittels logistischer Regressionsanalyse, adjustiert für die Kovariablen OCS-Dosis zu Baseline Region und Baselinewert.
Die Veränderung gegenüber Baseline wurde zwischen den Behandlungsgruppen mit einem MMRM-Modell mit den festen Effekten Behandlung, Region, Visite, Visite*Baselinewert, Visite*Behandlung, Baseline-OCS und Baselinewert analysiert.

Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) Körperliche Funktion und Schlaf

Das Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) ist ein psychometrisch validiertes, dynamisches System, um PROs bei Studienteilnehmern mit einer Bandbreite an chronischen Erkrankungen und demografischen Charakteristika zu messen. Es basiert auf einer Sammlung von gut definierten und validierten Items und beinhaltet Konzepte wie Schmerzen, Fatigue, körperliche Funktion, Depression, Angst und soziale Funktion. Diese gut definierte und validierte Item-Sammlung kann verwendet werden, um daraus Kurzfragebögen zu erstellen (typischerweise 4-10 Items pro Konzept), oder ein computergestütztes, adaptives Testen (typischerweise 3-7 Items pro Konzept für präzisere Messungen) ([21]Reeve, et al., 2007). Als patientenberichteter Gesundheitszustand ist dieser Endpunkt patientenrelevant.

Zur Unterstützung der Einschätzung körperlicher Funktionen und Schlaf wurden Kurzformen zur Einschätzung dieser Konzepte entwickelt. Das PROMIS Körperliche Funktion (14 Items) und der Schlaf Score (2 Items) reflektieren 7 Tage und eine Antwortskala mit 5 Punkten und werden zu folgenden Zeitpunkten ausgefüllt: Baseline, Woche 4, 8, 16, 24 und 32.

Folgende Endpunkte werden im Dossier dargestellt:

- Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥0.6 im PROMIS Körperliche Funktion zu Woche 32

- Veränderung im Vergleich zu Baseline im PROMIS Körperliche Funktion zu Woche 32

- Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1 im PROMIS Schlaf Score zu Woche 32

- Veränderung im Vergleich zu Baseline im PROMIS Schlaf Score zu Woche 32

Der Anteil der Patienten mit Verbesserung wird analysiert mittels, logistischer Regressionsanalyse, adjustiert für die Kovariablen Baseline OCS-Dosis, Region und

Baselinewert.
Die Veränderung gegenüber Baseline wurde zwischen den Behandlungsgruppen mit einem MMRM Modell mit den festen Effekten Behandlung, Region, Visite, Visite*Baselinewert, Visite*Behandlung, Baseline-OCS und Baselinewert analysiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form-36 (SF-36 v2)

Der SF-36 Version 2 (v2) ist ein Fragebogen bestehend aus 36 Items, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) in einer Vielzahl von Situationen erfasst ([22]Ware Jr, et al., 1992;[23]Ware Jr, 2000). Es handelt sich um ein etabliertes Messinstrument bei der Nutzenbewertung in Bezug auf Lebensqualität. Der Fragebogen wurde in 4-wöchigen Abständen verwendet. Dieser erfasst 8 Domänen: körperliche Funktionsfähigkeit, Einschränkungen von alltäglichen Aktivitäten aufgrund von körperlichen Gesundheitsproblemen (körperliche Rollenfunktion), körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Energie und Müdigkeit (Vitalität), soziale Funktionsfähigkeit, Einschränkungen von alltäglichen Aktivitäten aufgrund emotionaler Probleme (emotionale Rollenfunktion), und allgemeine psychische Gesundheit (psychisches Wohlbefinden). Der SF-36 vergibt einen Score für jede dieser Domänen sowie Gesamt (Komponenten-) Scores für körperliche [körperlicher Summenscore (PCS) und mentale Gesundheit (mentaler Summenscore (MCS)]. Die Domänen werden bewertet auf einer Skala von 0-100, wobei höhere Werte auf einen besseren Gesundheitsstatus hinweisen. Er wurde zu Baseline und Woche 4, 8, 16, 24 und 32 ausgefüllt. Folgende Analysen wurden durchgeführt:

- Veränderung im Vergleich zu Baseline im SF-36 PCS zu Woche 32
- Veränderung im Vergleich zu Baseline im SF-36 Score MCS zu Woche 32
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥5 und um ≥9.4 im SF-36 PCS zu Woche 32
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥5 und um ≥9.6 im SF-36 MCS zu Woche 32
- Veränderung im Vergleich zu Baseline in den SF-36 Domänen (0-100) Scores zu Woche 32 (Körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden) (dargestellt in Anhang 4-G)

Der Anteil der Patienten mit Verbesserung wird analysiert mittels, logistischer Regressionsanalyse, adjustiert für die Kovariablen Baseline OCS-Dosis, Region und Baselinescore.
Die Veränderung gegenüber Baseline wurde zwischen den Behandlungsgruppen mit einem

MMRM Modell mit den festen Effekten Behandlung, Region, Visite, Visite*Baseline Wert, Visite*Behandlung, Baseline-OCS und Baseline Wert analysiert.

Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Questionnaire

Der WPAI-Fragebogen ist ein Instrument, um Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten zu messen ([24]Reilly, et al., 1993). 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 ([24]Reilly, et al., 1993;[25]Reilly, 2021). 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.

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)

Die Veränderung gegenüber Baseline wurde zwischen den Behandlungsgruppen mit einem MMRM-Modell mit den festen Effekten Behandlung, Region, Visite, Visite*Baseline Wert, Visite*Behandlung, Baseline-OCS und Baselinewert analysiert.

Unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse (UEs) während der Behandlung (zusätzlich nach SOC & PT) Responderanalyse

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse während der Behandlung (zusätzlich nach SOC & PT): Responderanalyse

- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: Responderanalyse – Als Ereignis wurde ein UE gezählt, das zum permanenten Studienabbruch bzw. zum Ausschluss des Patienten von der Studie führte. Die folgenden Ergebnisse werden dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESIs): Responderanalyse - Als UESIs wurden UEs der folgenden Kategorien definiert: systemische Reaktionen (allergisch oder nicht-allergisch) und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, außerdem opportunistische Infektionen, bösartige Erkrankungen, schwerwiegende

kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse und schwerwiegende ischämische Ereignisse.

Die UEs werden entsprechend MedDRA kodiert und nach Preferred Term (PT) und Behandlungsgruppe zusammengefasst.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

[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.

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 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.

Nicht zutreffend.

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.

A priori definierte Sensitivitätsanalysen:

Im Analyseplan der Studie 200622 ([26]GSK, 2019) wurden zu den Endpunkten die HES-Schübe betreffen Sensitivitätsanalysen mit der ITT-Population geplant und für den Studienbericht ([3]GSK, 2020) durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse und den Effekt von fehlenden Werten („missing data“) zu untersuchen.

In der Sensitivitätsanalyse wurden hierbei Patienten, die wegen einem UE oder fehlender Wirksamkeit frühzeitig aus der Studie ausschieden, ohne, dass zuvor ein HES-Schub erfasst wurde, als Patienten mit HES-Schub gewertet.

Patienten, die wegen anderer Gründe vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden lediglich als Patienten mit Schub gewertet, wenn ein Schub vor dem Ausscheiden erfasst wurde.

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

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent zu den Primäranalysen.

Post-hoc definierte Sensitivitätsanalysen

Zusätzlich zu den für die Studie durchgeführten Sensitivitätsanalysen wurde zu den Endpunkten, die HES-Schübe betreffen, weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierfür wurde nur die HES-Schub Definition a) des Studienprotokolls zur Wertung eines Schubs herangezogen:

Ein HES-Schub wird folgendermaßen definiert:

a) eine durch HES verursachte klinische Manifestation, die auf einer vom Arzt dokumentierten Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome (mit Hilfe der standardisierten Beurteilung basiert und eine der folgenden Maßnahmen notwendig macht:

- Eine Anhebung der Erhaltungs- OCS-Dosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage
- Eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie

Diese Definition wurde für folgende Endpunkte herangezogen:

- Anteil Patienten, die einen klinisch manifestierten HES-Schub während der 32-wöchigen Behandlungsperiode erleiden (der Protokoll-Definition a) entspricht)
- Zeit bis zum ersten klinisch manifestierten HES-Schub (der Protokoll-Definition a) entspricht)

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:

Die folgenden Subgruppenkategorien wurden für den primären Endpunkt a priori definiert:

- Alter (12-<18 Jahre; 18-64 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Ethnie (schwarz oder afroamerikanisch; weiß; asiatisch; andere),
- Region (USA; Argentinien, Mexiko und Brasilien; Rest der Welt),
- Baseline OCS-Dosis (≤20 mg Prednison oder -äquivalent; >20 mg Prednison oder -äquivalent)
- Eosinophilenwerte zu Baseline <0.9 GI/l, ≥0.9 GI/l <1.5 GI/l, ≥1.5 GI/l <2.2 GI/l, ≥2.2 GI/L

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde eine separate explorative Analyse innerhalb jeder Subgruppe durchgeführt. Die Subgruppenkategorien konnten weiter zusammengefasst werden, wenn zu wenige Patienten in einem Behandlungsarm innerhalb einer Subgruppe waren und dies zu Konvergenzproblemen führte. Außerdem wurde der Endpunkt Rate an HES-Schüben innerhalb der Subgruppe Eosinophilen zu Baseline untersucht.

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 (12-<18 Jahre; 18-64 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich),
- Region (Europa; Rest der Welt),
- Erkrankungsdauer (<2.76 Jahre, ≥2.76 Jahre (2.76 Jahre ist der Median in der ITT-Population)
- Eosinophile im Blut zu Baseline (<1.5 10^9/L, ≥1.5 10^9/L)

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 Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] 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

[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.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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 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.*

Nicht zutreffend.

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

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**
200622 (2019N406842_01)	ja	ja	abgeschlossen	32 Wochen	Mepolizumab 300 mg s.c., Placebo s.c.
MHE100185 (UM2004/00091/01)	ja	ja	abgeschlossen	36 Wochen	Mepolizumab 750 mg i.v., Placebo i.v.

*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.*

1.10.2021

*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**
MHE100185 (UM2004/00091/01)	Intervention entspricht nicht der zugelassenen Darreichungsform und Dosierung 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 04.10.2021 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 1.077 Zitationen (158 in MEDLINE, 617 in Embase und 302 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 359 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Selektion relevanter Studien

Die nach Deduplikation verbliebenen 718 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 = 694). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 24), 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 wurden 4 Treffer als relevant eingestuft, darunter 2 CENTRAL-Einträge. Daraus es ergibt sich eine Anzahl von 1 Studie, die für den direkten Vergleich identifiziert wurde. Der vollständige Screening-Prozess ist im Fluss-Diagramm in Abbildung 4-1 dargestellt.

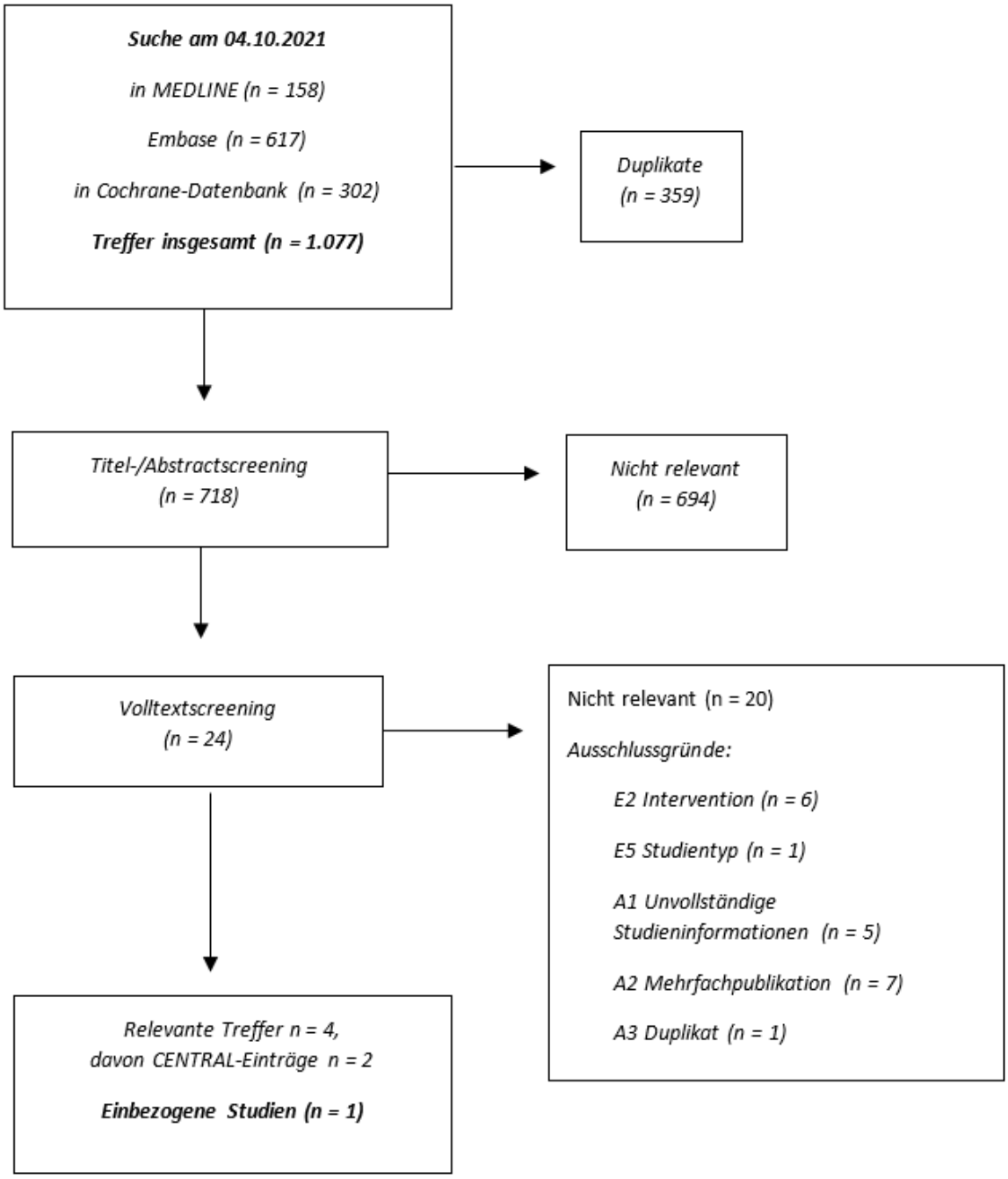

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)**
200622	ClinicalTrials.gov NCT02836496 ([27]ClinicalTrials.gov, 2016) EUCTR EudraCT 2014-001232-11 ([28]EUCTR, 2016) WHO ICTRP NCT02836496 ([29]ICTRP, 2016) EUCTR2014-001232-11 ([30]ICTRP, 2016) AMIce 2014-001232-11 ([31]GSK, 2020)	Ja	Ja	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.				

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.

Der Stand der Informationen in Tabelle 4-1 ist der 04. Oktober 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 4-1) 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 04. 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 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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						
200622	ja	ja	nein	ja ([3]GSK, 2020)	ja ([27]ClinicalTrials.gov, 2016;[28]EUCTR, 2016) ([29]ICTRP, 2016) ([30]ICTRP, 2016) ([31]GSK, 2020)	ja ([32]Roufosse, et al., 2020;[33]Pane, et al., 2021;[34]CCRCT, 2016;[35]CCRCT, 2017)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

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 200622	RCT, doppelblind, kontrolliert, Parallelgruppen, multizentrisch	Jugendliche (ab 12 Jahren) und Erwachsene mit einer HES-Diagnose, die mindestens 6 Monate vor Randomisierung gestellt wurde. Die HES-Diagnose basierte auf Anzeichen oder Symptomen einer Beteiligung und/oder Funktionsstörung von Organsystemen, die in direktem in Zusammenhang stehen mit: • einer Bluteosinophile >1500/µL (mind. 2 Messungen) und/oder • einer Gewebeeosinophilie weiterhin mussten bei den Patienten mindestens 2 HES-Schübe in den vergangenen 12	Interventionsgruppe: Mepolizumab + SoC (n=54) Kontrollgruppe: Placebo + SoC (n=54)	Run-in: 4 Wochen Behandlungsphase: 32 Wochen Nachbeobachtungsphase: 24 Wochen, Es wurde keine Interimsanalyse durchgeführt	39 Studienzentren in 13 Ländern (USA, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, UK, Spanien, Polen, Rumänien, Argentinien, Mexico, Brasilien, Russland) 07. März 2017 bis 08. August 2019	Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten, die während des 32-wöchigen Behandlungszeitraums einen HES-Schub hatten sekundäre Endpunkte: • Zeit bis zum ersten HES-Schub • Anteil Patienten mit HES-Schub von Woche 20 – Woche 32 • Rate an HES-Schüben • Schweregrad der Fatigue (BFI Gesamtscore & Item 3) • HES-Symptomatik (HES-DS, patientenberichtete Symptomschwere (SSR), modifizierter MSAS-SF • Therapieansprechen (RTS)

	Monaten und eine Eosinophilenzahl im Blut von 1000 Zellen/µL oder höher bei Screening vorliegen		• gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS Körperliche Funktion & Schlaf, SF-36, WPAI) • Sicherheit

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

Studie	Mepolizumab	Kontrolle	SoC	verblindete OCS-Gabe
Studie 200622	Mepolizumab 3*100mg/ml s.c. Injektion alle 4 Wochen + SoC	Placebo s.c. Injektion alle 4 Wochen + SoC	Die Patienten erhielten eine etablierte und mit aktuellen Empfehlungen konsistente Standardtherapie, die in beiden Behandlungsarmen OCS und eine immunsuppressive oder zytotoxische Therapie umfasste und in den 4 Wochen vor Randomisierung stabil sein musste. Dieses Therapieschema musste während des gesamten 32-wöchigen Behandlungszeitraums beibehalten worden sein, es sei denn, es kam zu einer Verschlechterung der Symptome, die eine Erhöhung der Therapie erforderten. Wenn bei einem Patienten nach der Randomisierung eine Verschlechterung der Symptome auftrat und eine Erhöhung der Therapie erforderlich war, wurde dies als HES-Schub gewertet. Sobald die Erkrankung wieder unter Kontrolle war, wurde der Prüfarzt angewiesen, die Dosis der HES-Therapie nach ärztlicher Maßgabe wieder auf das Niveau vor der Verschlechterung der Erkrankung anzupassen. Eine weitere Reduktion der HES-Standardtherapie aus Sicherheitsgründen mit Rückkehr zum ursprünglichen Dosierungsschema, falls notwendig, war in Absprache mit dem GSK Medical Monitor erlaubt.	Es gab eine verblindete OCS-Gabe, wenn die eosinophilen Blutwerte einen vordefinierten Schwellenwert erreichten (alle Patienten erhielten 2 Flaschen mit verblindeten OCS-Kapseln, eine mit 5 mg OCS-Kapseln [aktive OCS-Behandlung] und eine zweite mit passenden Placebo-Kapseln [Placebo-OCS-Behandlung], sie wurden bei jedem geplanten Klinikbesuch und nach Bedarf an jeden Patienten abgegeben. Die Eosinophilenwerte der Patienten wurden vom Studienpersonal überwacht, welches nicht in andere Aspekte der Studiendurchführung involviert war. Somit wurde eine adäquate Behandlung der Patienten bei gleichzeitiger Verblindung sichergestellt.

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

Studie 200622 **Gruppe**	**Kontrolle** **N=54**	**Mepolizumab** **N=54**	**Gesamt** **N=108**
Geschlecht, n (%)			
weiblich	27 (50)	30 (56)	57 (53)
männlich	27 (50)	24 (44)	51 (47)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	45.4 (18.25)	46.6 (12.99)	46.0 (15.78)
Median	44.5	48	47
Min/Max	15 / 80	12 / 82	12 / 82
Altersgruppe, n (%)			
≤18 Jahre	3 (6)	1 (2)	4 (4)
19- 64 Jahre	41 (76)	49 (91)	90 (83)
≥65 Jahre	10 (19)	4 (7)	14 (13)
Ethnizität, n (%)			
hispanisch oder lateinamerikanisch	8 (15)	9 (17)	17 (16)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	46 (85)	45 (83)	91 (84)
Ethnie, n (%)			
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	2 (4)	1 (2)	3 (3)
Asiaten	2 (4)	1 (2)	3 (3)
Schwarze oder afrikanische Amerikaner	2 (4)	0	2 (2)
Native Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner	0	0	0
Weiße	48 (89)	52 (96)	100 (93)
BMI (kg/m²)			
Mittelwert (SD)	26.20 (5.934)	26.38 (5.885)	26.29 (5.883)
Median	25.07	24.94	25.07
Min/Max	16.4 / 41.9	16.0 / 57.8	16.0 / 57.8
Dauer der HES-Erkrankung, (Jahre)			
Mittelwert (SD)	5.66 (8.035)	5.45 (5.079)	5.55 (6.691)
Median	2.37	3.42	2.76
Min/Max	0.5 / 35.5	0.5 / 24.7	0.5 / 35.5

Belastendste HES-bezogene Symptome[1], n (%)	24 (44)	16 (30)	40 (37)
Bauchschmerzen oder Blähungen	30 (56)	30 (56)	60 (56)
Atembeschwerden	5 (9)	10 (19)	15 (14)
Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	20 (37)	24 (44)	44 (41)
Muskel- oder Gelenkschmerz	19 (35)	22 (41)	41 (38)
Nasen- oder Nebenhöhlensymptomen	28 (52)	25 (46)	53 (49)
Hautsymptome			
[1]Zur Baseline berichteten Patienten bis zu 3 HES-bezogene Symptome, die sie am meisten belasten			
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 13, 14, 15)			

Tabelle 4-11: Zusammenfassung des aktuellen Gesundheitszustandes – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie 200622 **Gruppe** **Klassifizierung**	**Kontrolle** **N=54**	**Mepolizumab** **N=54**	**Gesamt** **N=108**
Jegliche Erkrankung, n (%)	45 (83)	42 (78)	87 (81)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, n (%)			
Jegliche Erkrankung	21 (39)	17 (31)	38 (35)
Gewichtszunahme	9 (17)	10 (19)	19 (18)
Osteoporose	7 (13)	6 (11)	13 (12)
Hypercholesterinämie	7 (13)	5 (9)	12 (11)
Diabetes mellitus	4 (7)	2 (4)	6 (6)
Respiratorische-, Brustraum- und Mediastinum- Erkrankungen, n (%)			
Jegliche Erkrankung	19 (35)	16 (30)	35 (32)
Allergische Rhinitis oder Heuschnupfen	16 (30)	11 (20)	27 (25)
Nasenpolypen	8 (15)	6 (11)	14 (13)
Chronische Dysphonie/Heiserkeit	2 (4)	2 (4)	4 (4)
Anaphylaxie in der Anamnese	1 (2)	0 (0)	1 (<1)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)			
Jegliche Erkrankung	16 (30)	18 (33)	34 (31)
Schlafstörungen	11 (20)	9 (17)	20 (19)
Angstzustände	9 (17)	6 (11)	15 (14)
Depressionen	4 (7)	8 (15)	12 (11)
Stimmungsschwankungen	6 (11)	6 (11)	12 (11)

Endokrine Erkrankungen, n (%)			
Jegliche Erkrankung	15 (28)	10 (19)	25 (23)
Blutergüsse	6 (11)	6 (11)	12 (11)
Mondgesicht	6 (11)	5 (9)	11 (10)
Cushing Syndrom	4 (7)	3 (6)	7 (6)
Adrenale Suppression	2 (4)	3 (6)	5 (5)
Hyperglykämie	3 (6)	2 (4)	5 (5)
Andere (allgemein), n (%)			
Jegliche Erkrankung	10 (19)	15 (28)	25 (23)
Gastroösophagealer Reflux	10 (19)	13 (24)	23 (21)
Allergiesymptome gegen Aspirin	0 (0)	1 (2)	1 (<1)
Allergiesymptome gegen NSAIDs	0 (0)	1 (2)	1 (<1)
Vaskuläre Erkrankungen, n (%)			
Jegliche Erkrankung	13 (24)	11 (20)	24 (22)
Bluthochdruck	13 (24)	11 (20)	24 (22)
Infektionen und parasitärer Befall, n (%)			
Jegliche Erkrankung	8 (15)	8 (15)	16 (15)
Sinusitis	7 (13)	8 (15)	15 (14)
Candidose	0 (0)	1 (2)	1 (<1)
Oropharyngeale Candidose	1 (2)	0 (0)	1 (<1)
Herzerkrankungen, n (%)			
Jegliche Erkrankung	7 (13)	6 (11)	13 (12)
Arrhythmie	2 (4)	3 (6)	5 (5)
Kardiomyopathie	1 (2)	3 (6)	4 (4)
Erkrankung der Koronararterien	3 (6)	0 (0)	3 (3)
Kongestive Herzschwäche	0 (0)	2 (4)	2 (2)
Pulmonaler Hochdruck	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Augenerkrankungen, n (%)			
Jegliche Erkrankung	1 (2)	5 (9)	6 (6)
Katarakt	1 (2)	4 (7)	5 (5)
Glaukom	0 (0)	1 (2)	1 (<1)
Hepatobiliäre Erkrankungen, n (%)			
Jegliche Erkrankung	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Hepatitis	1 (2)	0 (0)	1 (<1)
Nicht spezifizierte Lebererkrankung	0 (0)	1 (2)	1 (<1)

Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 16)

Tabelle 4-12: HES-Therapie zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie 200622 **Gruppe**	**Kontrolle-** **N=54**	**Mepolizumab** **N=54**	**Gesamt** **N=108**
Jegliche HES-Therapie zu Baseline	49 (91)	50 (93)	99 (92)
Orale Kortikosteroide	38 (70)	40 (74)	78 (72)
≤20 mg/Tag Prednisolon oder Äquivalent	37 (69)	35 (65)	72 (67)
>20 mg/Tag Prednisolon oder Äquivalent	1 (2)	5 (9)	6 (6)
Zytotoxische/Immunsuppressive Therapie	9 (17)	14 (26)	23 (21)
Andere HES-Therapie	19 (35)	22 (41)	41 (38)
Teilnehmer, die weder orale Kortikosteroide noch zytotoxische/immunsuppressive Therapie einnehmen	14 (26)	11 (20)	25 (23)
Prednisolon Dosis zu Baseline			
Prednisolon-Äquivalent Tagesdosis (mg)			
Anzahl	54	54	108
Mittelwert (SD)	6.8 (6.10)	9.2 (11.38)	8.0 (9.17)
Median	5.6	5.6	5.6
Min/Max	0 / 25	0 / 50	0 / 50
0	16 (30)	14 (26)	30 (28)
1 - ≤5	11 (20)	13 (24)	24 (22)
>5 - ≤10	18 (33)	16 (30)	34 (31)
>10 - ≤15	5 (9)	2 (4)	7 (6)
>15 - ≤20	3 (6)	4 (7)	7 (6)
>20 - ≤25	1 (2)	1 (2)	2 (2)
>25 - ≤30	0 (0)	1 (2)	1 (<1)
>30	0 (0)	3 (6)	3 (3)
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 17, 18)			

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

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

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

Die Studie 200622 ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Mepolizumab s.c. bei Heranwachsenden und Erwachsenen mit schwerem HES, die SoC-Therapie erhielten. Die Studienmedikation wurde alle 4 Wochen über 32 Wochen verabreicht.

Die Studienpopulation bestand aus erwachsenen und jugendlichen Patienten (≥12 Jahre alt) mit schwerem HES. Patienten mit schwerem HES wurden definiert als Patienten mit mindestens 2 HES-Schüben in den vergangenen 12 Monaten und einer Eosinophilenzahl im Blut von 1000 Zellen/µL oder höher bei Screening. Die HES-Diagnose musste mindestens 6 Monate vor Randomisierung gestellt worden sein und basierte auf Anzeichen oder Symptomen einer Beteiligung und/oder Funktionsstörung von Organsystemen, die in direktem Zusammenhang stehen mit einer Bluteosinophile >1500/µL (mind. 2 Messungen) und/oder einer Gewebeeosinophilie. Die Studie umfasste eine 4-wöchige Run-In Phase, gefolgt von einer 32-wöchigen Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase von 24 Wochen. Die Patienten erhielten zusätzlich zur SoC insgesamt 9 Dosen von Mepolizumab 300 mg oder Placebo, subkutan verabreicht mit einer vorgefüllten Sicherheitsspritze alle vier Wochen. Die letzte Dosis der Studienbehandlung wurde in Woche 28 verabreicht.

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 ([36]EMA, 2021) und die Standardtherapie, die die Patienten in beiden Armen erhielten, entspricht dem aktuell verwendetem klinischen Standard für HES. Weiterhin entsprechen die demografischen Merkmale wie Alter- und Geschlechtsverteilung der Patienten in der Studie denen der Patienten im deutschen Versorgungsalltag (Modul 3.2.3, ([37]Häckl, et al., 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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
200622	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 20622 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte parallele Phase-III-Studie. Die Verblindung wurde über den gesamten Studienzeitraum hinweg beibehalten. Das Studiendesign erfüllt damit alle Voraussetzungen für ein niedriges Verzerrungspotenzial. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität						Lebens-qualität			Unerwünschte Ereignisse				
	SUEs (tödlich)	HES-Schub	BFI	HES-DS	Therapieansprechen	Schweregrad der Symptome	MSAS-SF	PROMIS	SF-36	WPAI	UEs	SUEs (nicht tödlich)	SUEs (tödlich)	Studienabbruch wegen UEs	UEs von besonderem Interesse
200622	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 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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 finde sich im entsprechenden Kapitel zur Operationalisierung der Endpunkte:

- Brief Fatigue Inventory (BFI): Gesamtscore, Item 3
- HES Daily Symptoms (HES-DS): am stärksten belastende Symptome
- Therapieansprechen: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung

- Modifizierter MSAS-SF: Gesamtscore
- Patient Reported Outcome Measurement Information System *(*PROMIS): Körperliche Funktion, Schlaf Score
- SF-36: PCS, MCS

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
200622	Schwerwiegende unerwünschte tödlich verlaufende Ereignisse werden entsprechend MedDRA kodiert und nach Preferred Term (PT) und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Schwerwiegende UEs (SUEs) werden ab Studienbeginn bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase 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 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
200622	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**SAF**	
	N	54	54
	Anzahl der Todesfälle, n (%)	0	1 (2)
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 4.17)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich)“ insgesamt einen Todesfall im Mepolizumab-Arm. Weiterführende statistische Analysen sind bei dieser geringen Anzahl von Ereignissen nicht sinnvoll.

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 (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend 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

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkte zu HES-Schub – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von HES-Schub

Studie	Operationalisierung
200622	**Treatment policy estimand** Ein HES-Schub wird folgendermaßen definiert: a) eine durch HES verursachte klinische Manifestation, die auf einer vom Arzt dokumentierten Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome (mit Hilfe einer standardisierten Beurteilung) basiert und eine der folgenden Maßnahmen notwendig macht: - Eine Anhebung der OCS-Erhaltungsdosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage - Eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie oder b) Empfang von 2 oder mehr Zyklen einer verblindeten, aktiven OCS-Behandlung während der Studienbehandlung Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wird zwischen den Behandlungen verglichen mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel Tests, stratifiziert nach der OCS-Dosis zu Baseline (0 bis <20 mg/Tag und >20 mg/Tag Prednisolon/Prednison oder ein Äquivalent) und der Region. Unterstützend wird eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt mit Adjustierung der Kovariablen OCS-Dosis zu Baseline, Region und Behandlung. Dieses Modell wird zur Schätzung der Odds Ratio verwendet. **While on treatment estimand** Ein HES-Schub wird folgendermaßen definiert: a) eine durch HES verursachte klinische Manifestation, die auf einer vom Arzt definierten Veränderung basiert: - Klinische Anzeichen oder Symptome, die folgendes notwendig machen: - Eine Anhebung der OCS-Erhaltungsdosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage - Eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie oder b) Empfang von 2 oder mehr Zyklen einer verblindeten, aktiven OCS-Behandlung während der Studienbehandlung **Klinisch manifestierte HES-Schübe (Entsprechend der Definition a))** Zusätzlich zur primären Analyse wird eine Analyse gezeigt, die nur das Kriterium a) eines HES-Schubs berücksichtigt: a) eine durch HES verursachte klinische Manifestation, die auf einer vom Arzt definierten Veränderung basiert: - Klinische Anzeichen oder Symptome, die folgendes notwendig machen: - Eine Anhebung der OCS-Erhaltungsdosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage - Eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie. Das Startdatum für einen HES-Schub, auf den die Definition des Endpunkts entsprechend a) zutraf, war definiert als das Datum einer Verstärkung der Therapie, wenn durch den Prüfarzt

bestätigt wurde, dass dies aufgrund einer durch HES verursachten klinischen Manifestation notwendig war. Das Startdatum für einen HES-Schub, auf den die Definition des Endpunkts entsprechend b) zutraf, war definiert als das Datum der Blutentnahme, durch die der 2. Zyklus einer verblindeten, aktiven OCS-Behandlung getriggert wurde.

Die Zeitspanne bis zum ersten HES-Schub wurde berechnet vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Schubs. Diese Zeitspanne wurde mittels eines Log-Rang-Tests, stratifiziert nach OCS-Dosis zu Baseline und Region, berechnet. Unterstützend wird ein Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell verwendet mit den Kovariablen OCS-Dosis zu Baseline und Region. Die Hazard Ratio wird berechnet, zusammen mit den 95% KIs. Kumulative Ereignis-Raten wurden mittels der Kaplan-Meier Methode berechnet.

Im Dossier wird der Endpunkt wie folgt dargestellt:

- Anteil Patienten, die einen klinisch manifestierten HES-Schub während der 32-wöchigen Behandlungsperiode erleiden (der o.g. Protokoll-Definition a) entspricht)
- Anteil Patienten, die einen HES-Schub erleiden während der 32-wöchigen Behandlungsperiode (Treatment policy estimand, while on treatment estimand) zwischen Behandlungswoche 20 – 32.
- Zeit bis zum ersten HES-Schub
- Zeit bis zum ersten klinisch manifestierten HES-Schub (der o.g. Protokoll-Definition a) entspricht)
- Jährliche Rate an HES-Schüben

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anteil Patienten mit einem HES-Schub 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
200622	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zum HES-Schub wurden als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse der Endpunkte zum HES-Schub ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.2.1.1 Anteil der Patienten mit einem HES-Schub – RCT

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 4-20: Ergebnisse für Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Treatment policy estimand			
	n	54	54
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	30 (56)	15 (28)
	Patienten mit >1 HES-Schub, n (%)	28 (52)	14 (26)
	Patienten ohne HES-Schub mit vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	2 (4)	1 (2)
	Patienten ohne HES-Schub die die Studie beendet haben, n (%)	24 (44)	39 (72)
	Odds Ratio [1]	0.28	
	95% Konfidenzintervall	(0.12, 0.64)	
	p-Wert	0.003	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.31	
	95% Konfidenzintervall	(0.13, 0.74)	
	Relatives Risiko	0.50	
	95% Konfidenzintervall **[3]**	(0.28, 0.85)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.28	
	95% Konfidenzintervall **[3]**	(-0.45, -0.08)	
	p-Wert [4]	0.006	
While on treatment estimand			
	n	54	54
	Patienten mit ≥1 HES-Schub, der unter Behandlung auftritt, n(%)	27 (50)	13 (24)

Studie	**Ergebnisse für Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Patienten mit ≥1 HES-Schub, die die Behandlungsphase vollständig beenden, n(%)	27 (50)	12 (22)
	Patienten mit ≥1 HES-Schub und vorzeitigem Therapieabbruch, n(%)	0	1 (2%)
	Patienten ohne HES-Schub oder mit erstem HES-Schub nach der letzten Dosis + 28 Tage, n(%)	27 (50)	41 (76)
	Odds Ratio [1]	0.29	
	95% Konfidenzintervall	(0.12, 0.67)	
	p-Wert	0.004	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.32	
	95% Konfidenzintervall	(0.13, 0.77)	
	Relatives Risiko	0.48	
	95% Konfidenzintervall **[3]**	(0.25, 0.87)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.26	
	95% Konfidenzintervall **[3]**	(-0.43, -0.06)	
	p-Wert [4]	0.009	
Klinisch manifestierter HES-Schub (entsprechend der Definition a))			
	n	54	54
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	25 (46)	13 (24)
	Patienten mit >1 HES-Schub, n (%)	23 (43)	12 (22)
	Patienten ohne HES-Schub mit vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	2 (4)	1 (2)
	Patienten ohne HES-Schub die die Studie beendet haben, n (%)	29 (54)	41 (76)
	Odds Ratio [1]	0.34	
	95% Konfidenzintervall	(0.15, 0.80)	
	p-Wert	0.013	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.37	
	95% Konfidenzintervall	(0.15, 0.90)	
	Relatives Risiko	0.52	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.28, 0.94)	

Studie	**Ergebnisse für Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Absolute Risikoreduktion	-0.22
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.40, -0.03)
	p-Wert [4]	0.026
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für OCS-Dosis zu Baseline und Region. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an.
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.2, 90.9, 90.10)		

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem HES-Schub“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 32 für alle drei Operationalisierungsweisen „Treatment policy estimand“, „while on treatment estimand“ und „Klinisch manifestierter HES-Schub“.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 20-32

Studie	**Ergebnisse für Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 20-32**	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**
	N	**54**	**54**
Treatment policy estimand		
	n	54	54
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	19 (35)	9 (17)
	Patienten mit >1 HES-Schub, n (%)	17 (31)	7 (13)
	Patienten ohne HES-Schub mit vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	2 (4)	2 (4)

Studie	**Ergebnisse für Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 20-32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	Patienten ohne HES-Schub die die Studie beendet haben, n (%)	35 (65)	45 (83)
	Odds Ratio [1]	0.33	
	95% Konfidenzintervall	(0.13, 0.85)	
	p-Wert	0.022	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.37	
	95% Konfidenzintervall	(0.13, 0.99)	
	Relatives Risiko	0.47	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.21, 0.97)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.19	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.35, -0.02)	
	p-Wert [4]	0.047	
While on treatment estimand			
	n	54	54
	Patienten mit ≥1 HES-Schub, der unter Behandlung auftritt, n(%)	17 (31)	7 (13)
	Patienten mit ≥1 HES-Schub, die die Behandlungsphase vollständig beenden, n(%)	17 (31)	7 (13)
	Patienten mit ≥1 HES-Schub und vorzeitigem Therapieabbruch , n (%)	0	0
	Patienten ohne HES-Schub oder mit erstem HES-Schub nach der letzten Dosis + 28 Tage, n(%)	37 (69)	47 (87)
	Odds Ratio [1]	0.30	
	95% Konfidenzintervall	(0.11, 0.82)	
	p-Wert	0.019	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.33	
	95% Konfidenzintervall	(0.10, 0.94)	
	Relatives Risiko	0.41	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.14, 0.94)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.19	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.34, -0.02)	
	p-Wert [4]	0.036	

Studie	**Ergebnisse für Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 20-32**	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
Population	**ITT**	
statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für OCS-Dosis zu Baseline und Region. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.18, 90.25)		

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem HES-Schub zu Woche 20-32“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab für beide Operationalisierungsweisen „Treatment policy estimand“ und „while on treatment estimand“.

4.3.1.3.1.2.1.2 Zeit bis zum ersten HES-Schub – RCT

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 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Zeit bis zum ersten HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
Population	**ITT**	
N	**54**	**54**
Treatment policy estimand		
n	54	54
Patienten mit HES-Schub, n (%)	28 (52)	14 (26)
Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	2 (4)	1 (2)
Patienten ohne HES-Schub, die die Studie beendet haben, n (%)	24 (44)	39 (72)
Hazard Ratio [1]	0.34	
95% Konfidenzintervall	(0.18, 0.67)	
p-Wert [2]	0.002	

Studie	**Ergebnisse für Zeit bis zum ersten HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
Klinisch manifestierter HES-Schub (entsprechend der Definition a))			
	n	54	54
	Patienten mit HES-Schub, n (%)	23 (43)	12 (22)
	Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	2 (4)	1 (2)
	Patienten ohne HES-Schub, die die Studie beendet haben, n (%)	29 (54)	41 (76)
	Hazard Ratio [1]	0.38	
	95% Konfidenzintervall	(0.18, 0.77)	
	p-Wert [2]	0.008	
	statistische Methodik	[1] Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline und Region. [2] Wald-Chi-Quadrat Test. Hazard Ratio <1 zeigt ein geringeres Risiko eines HES-Schubs mit Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle an.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.15;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.17)			

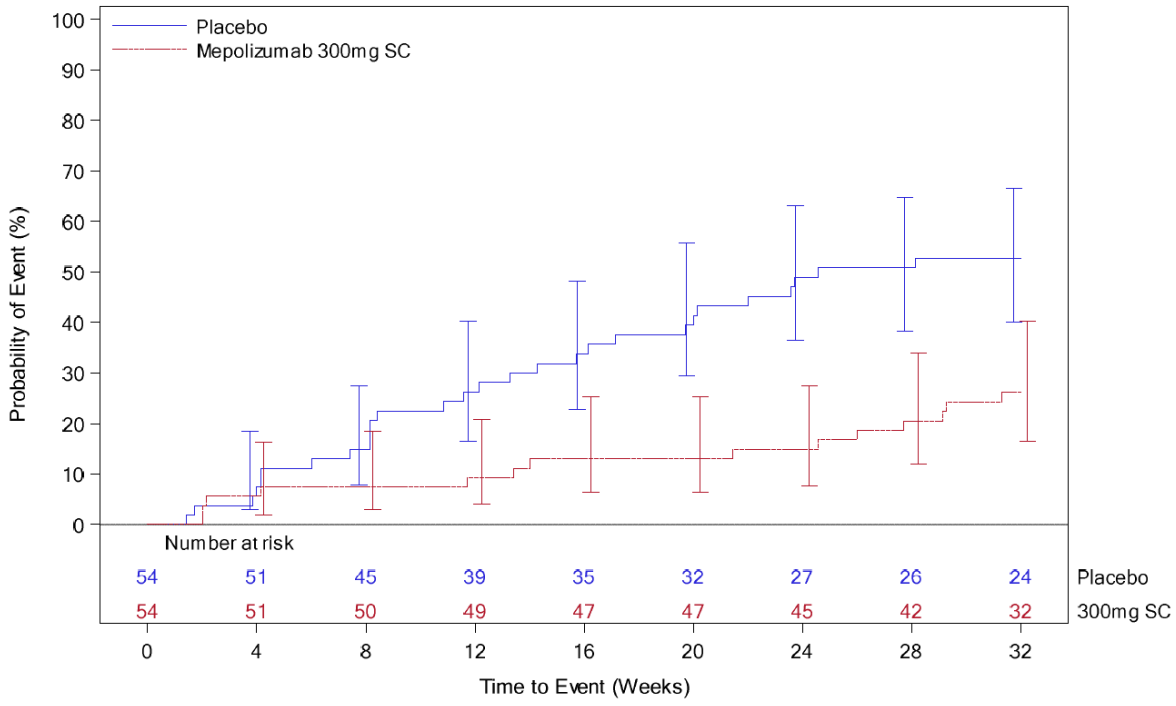

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten HES-Schub (Treatment policy estimand) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.3)

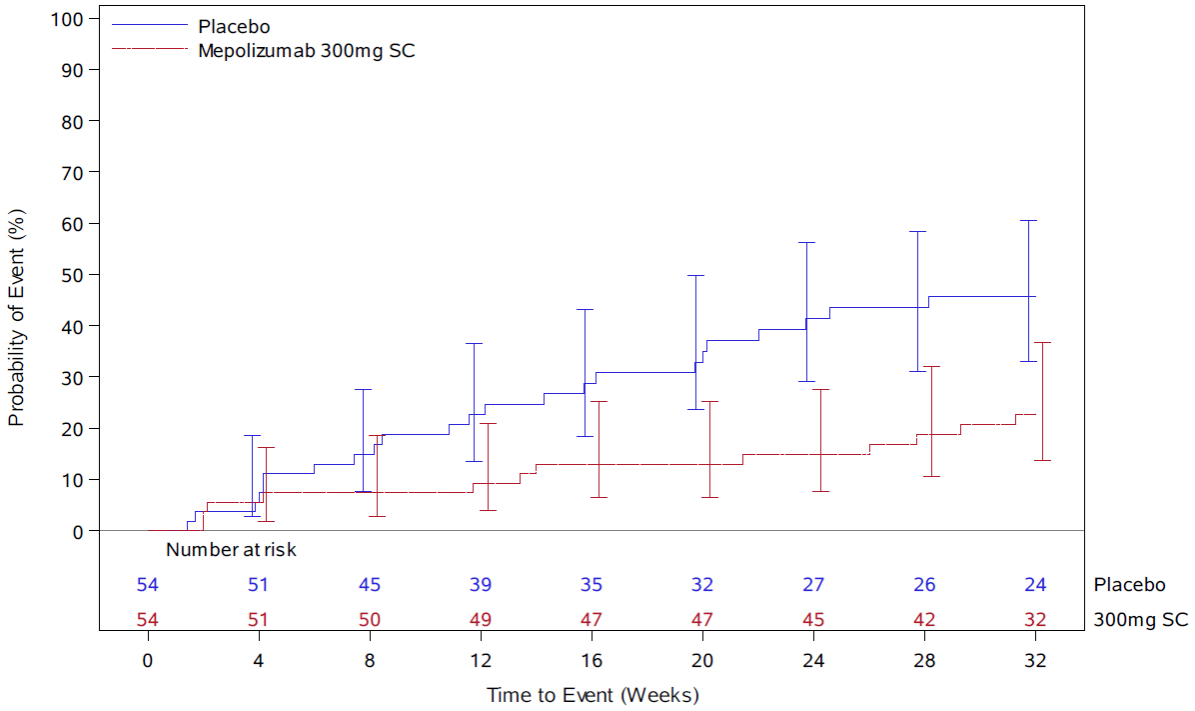

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten klinisch manifestierten HES-Schub (Entsprechend der Definition a)) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.2)

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten HES-Schub“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 32 für die Operationalisierungsweisen „Treatment policy estimand“ und „Klinisch manifestierter HES-Schub“.

4.3.1.3.1.2.1.3 Rate an HES-Schüben – RCT

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 4-23: Ergebnisse für Rate an HES-Schüben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse für Rate an HES-Schüben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	

Studie	**Ergebnisse für Rate an HES-Schüben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	N	**54**	**54**
Nur klinisch manifestierter HES-Schub (Definition a)) [1]			
	n	54	54
	Patienten mit Schub	22 (41)	12 (22)
	0, n (%)	32 (59)	42 (78)
	1, n (%)	16 (30)	9 (17)
	2, n (%)	4 (7)	3 (6)
	3, n (%)	1 (2)	0
	4, n (%)	1 (2)	0
Nur HES-Schub Definition b) [2]			
	n	54	54
	Patienten mit Schub, n (%)	6 (11)	2 (4)
	0, n (%)	48 (89)	52 (96)
	1, n (%)	2 (4)	2 (4)
	2, n (%)	1 (2)	0
	3, n (%)	3 (6)	0
Entsprechend der Definition a) und b) [1, 2]			
	n	54	54
	Patienten mit Schub, n (%)	3	0
	0, n (%)	51 (94)	54 (100)
	1, n (%)	2 (4)	0
	2, n (%)	1 (2)	0
Alle HES-Schübe			
	n	54	54
	Patienten mit Schub, n (%)	28 (52)	14 (26)
	0, n (%)	26 (48)	40 (74)
	1, n (%)	15 (28)	11 (20)
	2, n (%)	7 (13)	3 (6)
	3, n (%)	5 (9)	0
	4, n (%)	1 (2)	0
	Adjustierte durchschnittliche Jahresrate [3]	1.46	0.50
	Rate Ratio [3]	0.34	
	95% Konfidenzintervall	(0.19, 0.63)	

Studie	**Ergebnisse für Rate an HES-Schüben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
p-Wert	<0.001	
statistische Methodik	Hinweis: Bei Patienten, die während der 32-wöchigen Behandlungsdauer vorzeitig aus der Studie ausscheiden, werden alle Daten bis zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zur Berechnung der Rate der HES-Schübe verwendet. [1] Eine HES-bezogene klinische Manifestation, basierend auf einer ärztlich dokumentierten Veränderung der klinischen Zeichen oder Symptome, die eine der folgenden Maßnahmen erforderlich macht: a) eine Erhöhung der OCS-Erhaltungsdosis um mindestens 10 mg/Tag für 5 Tage, b) eine Erhöhung oder Hinzunahme einer zytotoxischen und/oder immunsuppressiven HES-Therapie. [2] Erhalt von zwei oder mehr verblindete Stöße von OCS während des Behandlungszeitraums. [3] Negatives binomiales verallgemeinertes lineares Modell mit OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und beobachteter Zeit (Offset-Variable). Rate Ratio <1 zeigt eine geringere Rate an Schübe mit Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle an.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.1, 2.21)		

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Rate an HES-Schüben“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab bezüglich der adjustierten durchschnittlichen Jahresrate.

Tabelle 4-24: Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome, die zu einem klinisch manifestierten HES-Schub (nach Definition a)) führte

Studie	**Ergebnisse für Rate an HES-Schüben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Klinisch manifestierter HES Schub (Definition a)) [1]		
	Patienten mit Schub, n (%)	23 (43)	12 (22)
	Anzahl der Schübe, n	35	15
Symptome*		
	konstitutionell	32 (91)	15 (100)
	dermatologisch	30 (86)	11 (73)
	respiratorisch	24 (69)	12 (80)
	nasal	21 (60)	13 (87)

Studie	Ergebnisse für Rate an HES-Schüben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	neurologisch	21 (60)	6 (40)
*Vom Arzt dokumentierte Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome (mit Hilfe einer standardisierten Beurteilung) die eine Anhebung der OCS Erhaltungsdosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage oder eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES Therapie notwendig machten			
Quelle: ([33]Pane, et al., 2021)			

In beiden Gruppen waren konstitutionelle Symptome die häufigste Ursache für einen klinisch manifestierten HES-Schub (nach Definition a)); unter Mepolizumab gefolgt von nasalen und respiratorischen Symptomen, in der Kontrollgruppe gefolgt von dermatologischen und respiratorischen Symptomen.

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 (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkte zum BFI – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von BFI

Studie	Operationalisierung
200622	Der Brief Fatigue Inventory (BFI) wird für die schnelle Einschätzung des Schweregrads des Fatigue Syndroms der Patienten sowohl im klinischen Screening als auch in klinischen Studien eingesetzt. Item 3 des BFI wurde täglich, der Gesamt-BFI Score alle 7 Tage mittels elektronischen Tagebuches abgefragt. Der Patient bewertet sein momentanes Fatigue-Niveau, den durchschnittlichen und schwersten Grad an Fatigue über die vergangenen 24 Stunden hinweg, sowie die Beeinträchtigung durch Fatigue mittels einer numerischen Bewertungsskala, die von 0 (keine Fatigue/Beeinträchtigung) bis zur 10 reicht (so schlecht wie man es sich nur vorstellen kann, komplette Beeinträchtigung) Die Veränderung gegenüber Baseline im Fatigue Schweregrad (schwerster Grad in den vergangenen 24 Stunden) zu Woche 32 wurde berechnet unter Verwendung des Durchschnitts der 7-tägigen, täglichen Bewertung des BFI Item 3 bis einschließlich dem Datum der Woche 32 Visite als Wert für Woche 32, und dem Durchschnitt der 7-tägigen, täglichen Bewertung des BFI Item 3 bis zum Tag vor der ersten Dosis als Baseline Wert. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Veränderungen im Vergleich zu Baseline im Gesamt-BFI Score zu Woche 32 (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Veränderungen im Vergleich zu Baseline im schwersten Grad an Fatigue in den vergangenen 24 Stunden (BFI Item 3) zu Woche 32 (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil an Patienten mit einer Verbesserung um ≥1.5 im Gesamt-BFI Score zu Woche 32 • Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1.5 im schwersten Grad an Fatigue in den vergangenen 24 Stunden (BFI Item 3) zu Woche 32

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BFI 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
200622	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zum BFI wurden als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse der Endpunkte zum BFI ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.2.2.1 Veränderung des BFI Scores – RCT

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 4-27: Ergebnisse für Veränderung des Gesamt-BFI Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung des Gesamt-BFI Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	49	50
	Mittelwert	3.92	4.23
	SD	2.610	2.565
	Median	3.67	4.11
	Min/Max	0.0 / 8.4	0.1 / 9.1
	Woche 32		
	n	37	37
	Mittelwert	3.16	2.53
	SD	2.700	2.260
	Median	2.56	1.78
	Min/Max	0.0 / 8.8	0.0 / 7.8
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	49	50
	n [2]	36	36
	LS Mean (SE)	3.39 (0.286)	2.75 (0.286)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.56 (0.286)	-1.19 (0.286)
	Differenz	-0.64	

Studie	**Ergebnisse für Veränderung des Gesamt-BFI Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	95% Konfidenzintervall	(-1.44, 0.17)	
	p-Wert	0.118	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.37 (-0.83, 0.10)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = keine Fatigue/keine Beeinträchtigung bis 10 = so schlimm wie man es sich vorstellen kann/vollständige Beeinträchtigung.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.41;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.49)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung des Gesamt-BFI Scores“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

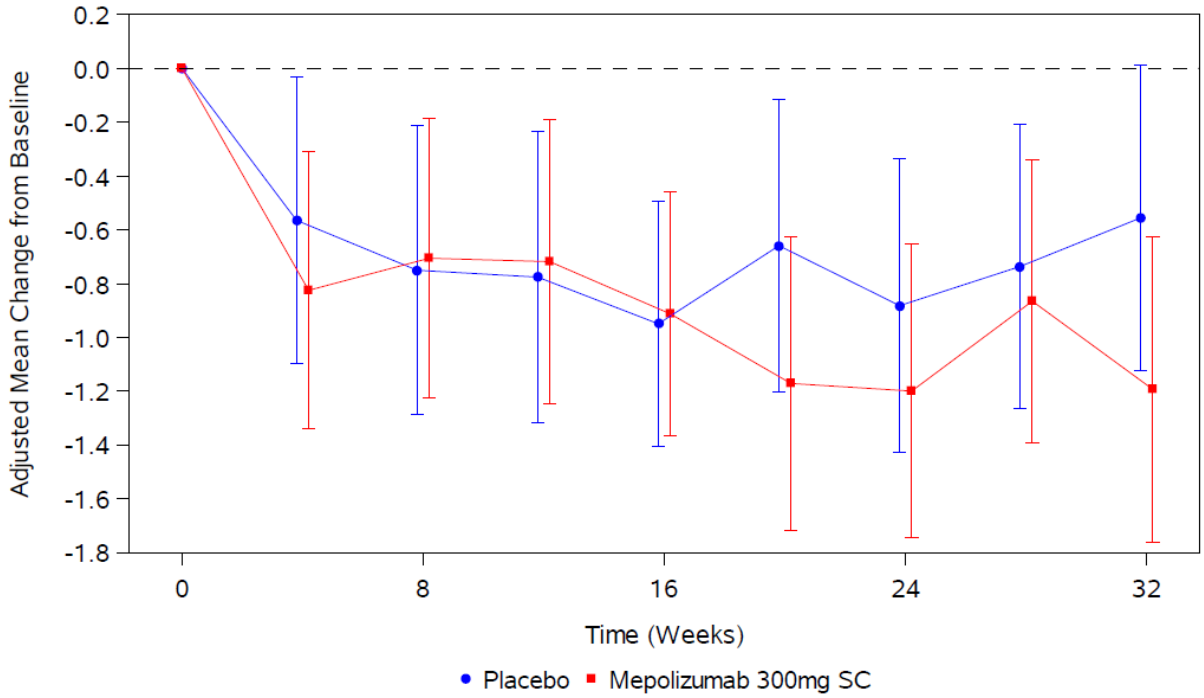

Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des Gesamt-BFI Scores mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.19)

Im zeitlichen Verlauf ist kein relevanter Behandlungsunterschied zu erkennen. In beiden Armen ist eine Verbesserung der Symptomatik nach dem Gesamt-BFI Score im Vergleich zu Baseline zu erkennen, die je nach Zeitintervall zugunsten des Kontrollarmes (Woche 8-16) oder zugunsten des Mepolizumab-Armes (Woche 4, Woche 20-32) ausfällt.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Veränderung des BFI Item 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung des BFI Item 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	4.39	4.74
	SD	2.666	2.575
	Median	4.69	4.46
	Min/Max	0.0 / 9.6	0.0 / 9.3

Studie	**Ergebnisse für Veränderung des BFI Item 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Woche 32		
	n	47	50
	Mittelwert	3.98	3.51
	SD	2.947	2.644
	Median	3.83	3.00
	Min/Max	0.0 / 9.5	0.0 / 10.0
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	54	54
	n [2]	47	50
	LS Mean (SE)	4.21 (0.288)	3.47 (0.283)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.29 (0.288)	-1.04 (0.283)
	Differenz	-0.75	
	95% Konfidenzintervall	(-1.55, 0.06)	
	p-Wert	0.068	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.37 (-0.77, 0.03)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = keine Fatigue/keine Beeinträchtigung bis 10 = so schlimm wie man es sich vorstellen kann/vollständige Beeinträchtigung.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.23;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.32)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung des BFI Item 3“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

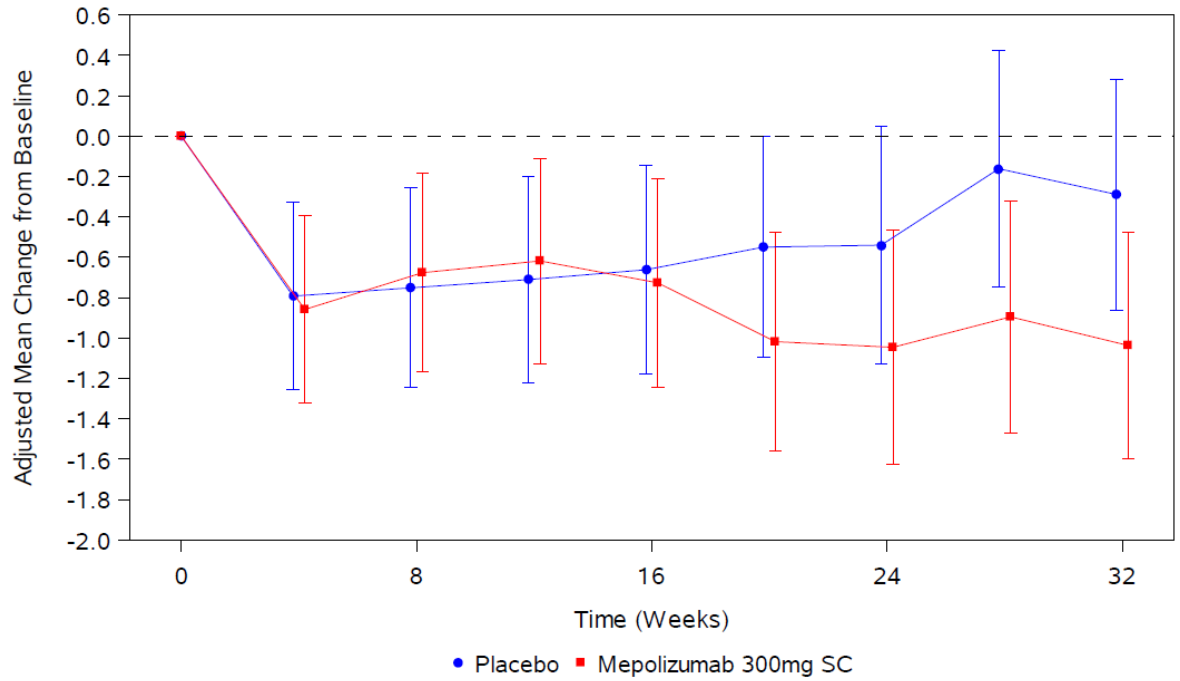

Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des BFI Item 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.9)

Im zeitlichen Verlauf ist ein Behandlungsunterschied ab Woche 16 zugunsten von Mepolizumab zu erkennen. In beiden Armen ist eine Verbesserung der Symptomatik nach dem BFI Score Item 3 im Vergleich zu Baseline zu erkennen.

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

4.3.1.3.1.2.2.2 BFI Responder – RCT

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 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Gesamt-BFI Score Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Endpunkt Gesamt-BFI Score Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Responder, n (%)	10 (19)	17 (31)
	Non-Responder, n (%)	44 (81)	37 (69)

Studie	**Ergebnisse für Endpunkt Gesamt-BFI Score Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel -Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Fehlende Antwort, n (%)	18 (33)	18 (33)
	Odds Ratio [1]	0.48	
	95% Konfidenzintervall	(0.17, 1.32)	
	p-Wert	0.152	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.50	
	95% Konfidenzintervall	(0.18, 1.32)	
	Relatives Risiko	0.59	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.28, 1.16)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.13	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.29, 0.04)	
	p-Wert [4]	0.182	
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach Behandlung, OCS-Dosis zu Baseline, Region und Baseline-Score. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.56)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Gesamt-BFI Score Responder“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1.5 im BFI Item 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse für Endpunkt Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1.5 im BFI Item 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Responder, n (%)	11 (20)	18 (33)
	Non-Responder, n (%)	43 (80)	36 (67)
	Fehlende Antwort, n (%)	7 (13)	4 (7)
	Odds Ratio [1]	0.54	
	95% Konfidenzintervall	(0.21, 1.39)	
	p-Wert	0.200	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.51	
	95% Konfidenzintervall	(0.19, 1.33)	
	Relatives Risiko	0.61	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.30, 1.17)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.13	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.30, 0.04)	
	p-Wert [4]	0.192	
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline, Region und Baseline-Score. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.39)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1.5 im BFI Item 3 keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

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 (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkte zu HES-DS – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von HES-DS

Studie	Operationalisierung
200622	Die Bewertung der HES täglichen Symptome (HES-DS) beinhaltet 6 konstitutionelle und Organsystem-spezifische Symptome, die häufig bei Patienten mit HES auftreten. Zum Zeitpunkt der Randomisierungs-Visite gab der Patient 3 Symptome an, die er/sie als am stärksten belastend empfunden hat. Jedes Item hat eine numerische Bewertungsskala mit 11 Punkten, auf der 0 bedeutet, dass das Symptom nicht aufgetreten ist und 10 bedeutet, es ist so schlimm wie möglich. Das jeweilige Symptom wird jeden Abend bewertet, indem der Patient sich die schlimmste Erfahrung mit dem Symptom wieder vor Augen führt. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Veränderungen im Vergleich zu Baseline im Score der am stärksten belastenden HES-Symptome (HES-DS) zu Woche 32 (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Veränderungen im Vergleich zu Baseline im Score der am stärksten belastenden HES-Symptome (HES-DS) zu Woche 32 nach Symptom (Muskel-/Gelenkschmerzen, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche, Bauchschmerzen oder Blähungen, Atembeschwerden, Symptome der Nase oder Nasennebenhöhlen und Hautsymptome) (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1.5 im Score der am stärksten belastenden HES-Symptome (HES-DS) zu Woche 32 Die Veränderung gegenüber Baseline in den Scores der einzelnen Symptome zu Woche 32 wurde berechnet unter Verwendung des Durchschnitts der 7-tägigen, täglichen Bewertung der Symptome mittels HES-DS bis einschließlich dem Datum der Woche 32 Visite als Wert für Woche 32, und dem Durchschnitt der 7-tägigen, täglichen Bewertung der Symptome mittels HES-DS bis zum Tag vor der ersten Dosis als Baseline Wert.

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HES-DS 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
200622	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zum HES-DS wurden als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse der Endpunkte zum HES-DS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.2.3.1 Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) – RCT

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 4-33: Ergebnisse für Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Mittelwert	4.26	4.61
	SD	2.248	2.630
	Median	4.37	4.18
	Min/Max	0.0 / 9.2	0.3 / 9.4
	Woche 32		
	n	47	50
	Mittelwert	3.25	2.70
	SD	2.360	2.174
	Median	3.08	2.25
	Min/Max	0.0 / 9.4	0.0 / 7.7
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	54	54
	n [2]	47	50
	LS Mean (SE)	3.37 (0.259)	2.68 (0.255)
	Veränderung LS Mean (SE)	-1.01 (0.259)	-1.70 (0.255)
	Differenz	-0.69	
	95% Konfidenzintervall	(-1.42, 0.03)	
	p-Wert	0.062	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.38 (-0.78, 0.02)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie der Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = keine bis 10 = so schlimm wie man es sich vorstellen kann.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.35;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.40)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

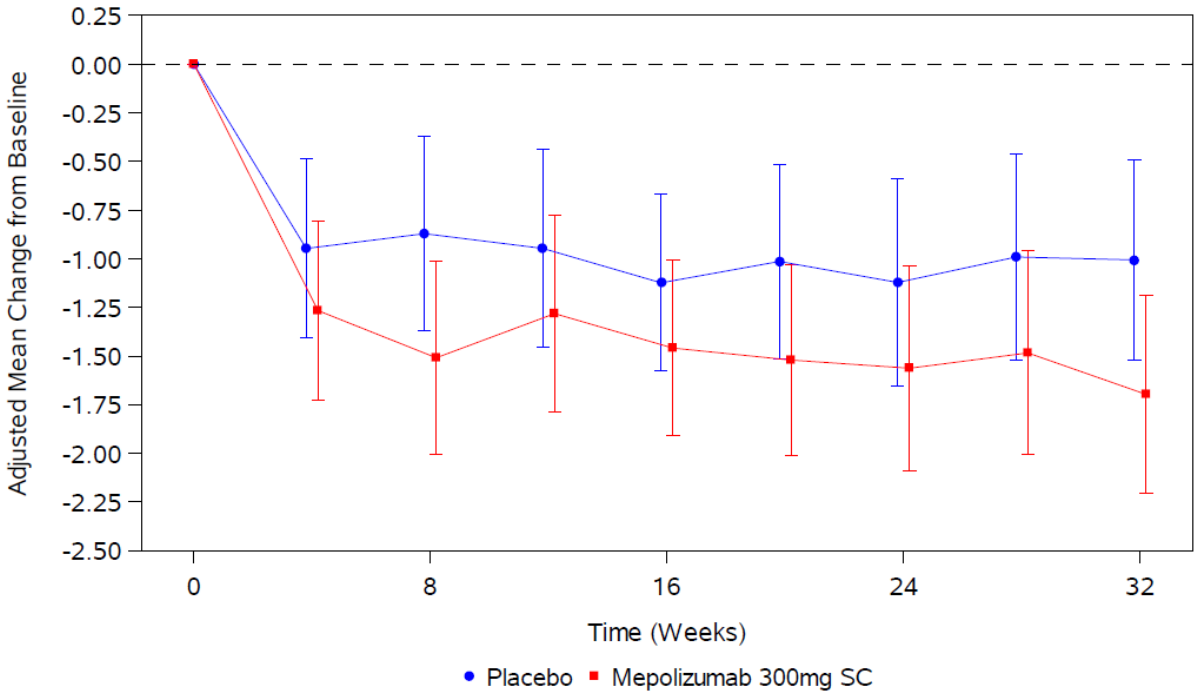

Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.15)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 4 bis Woche 32 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach HES-DS im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm.

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

4.3.1.3.1.2.3.2 Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom – RCT

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 4-34: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Muskel-/Gelenkschmerzen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Muskel-/Gelenkschmerzen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	3.08	3.86
	SD	2.682	2.486
	Median	2.37	3.48
	Min/Max	0.0 / 9.0	0.0 / 9.1
	Woche 32		
	n	47	50
	Mittelwert	2.87	2.45
	SD	2.910	2.276
	Median	2.00	2.00
	Min/Max	0.0 / 9.3	0.0 / 8.0
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	54	54
	n [2]	47	50
	LS Mean (SE)	3.15 (0.273)	2.39 (0.268)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.27 (0.273)	-1.03 (0.268)
	Differenz	-0.76	
	95% Konfidenzintervall	(-1.52, 0.01)	
	p-Wert	0.052	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.40 (-0.80, 0.00)	

Studie	Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Muskel-/Gelenkschmerzen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = keine bis 10 = so schlimm wie man es sich vorstellen kann.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.38;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.48)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Muskel-/Gelenkschmerzen)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

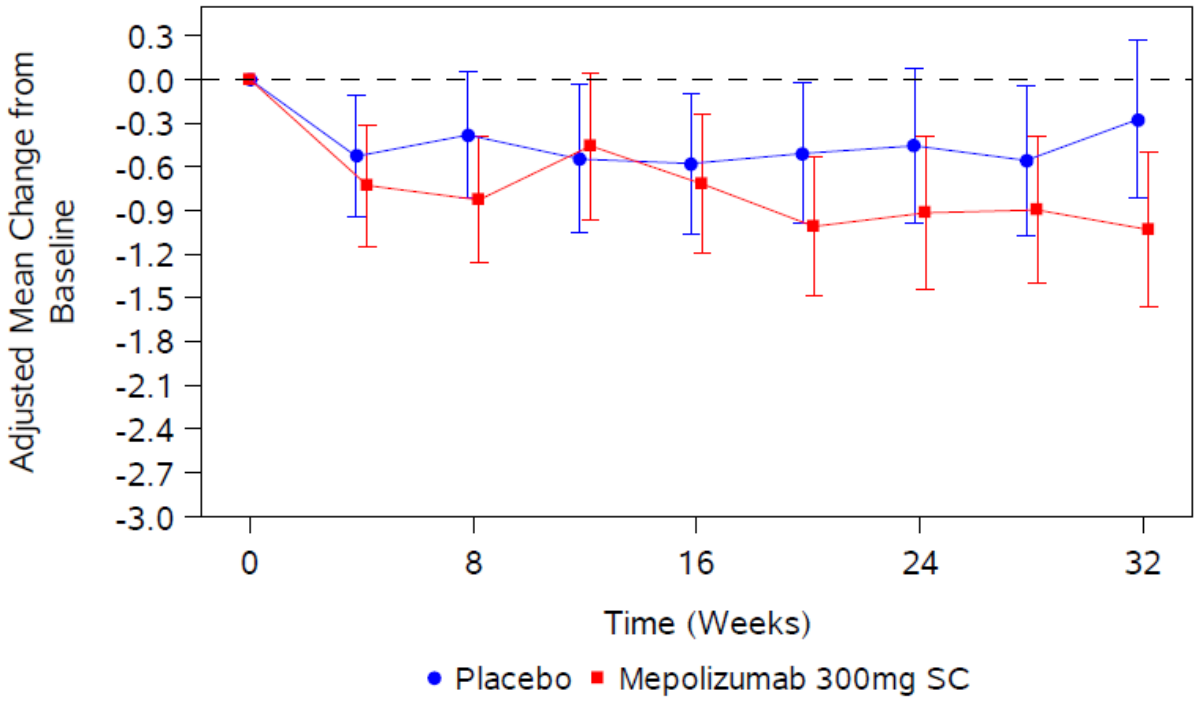

Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Muskel-/Gelenkschmerzen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17)

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Schüttelfrost oder Schweißausbrüche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Schüttelfrost oder Schweißausbrüche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	1.98	2.65
	SD	2.371	2.820
	Median	1.14	1.38
	Min/Max	0.0 / 10.0	0.0 / 8.9

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Schüttelfrost oder Schweißausbrüche) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Woche 32		
	n	47	50
	Mittelwert	1.75	1.21
	SD	2.440	1.686
	Median	0.50	0.00
	Min/Max	0.0 / 10.0	0.0 / 5.4
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	54	54
	n [2]	47	50
	LS Mean (SE)	1.87 (0.245)	1.09 (0.242)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.41 (0.245)	-1.19 (0.242)
	Differenz	-0.78	
	95% Konfidenzintervall	(-1.47, -0.09)	
	p-Wert	0.026	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.46 (-0.86, -0.05)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = keine bis 10 = so schlimm wie man es sich vorstellen kann.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.38;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.48)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Schüttelfrost oder Schweißausbrüche)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 32.

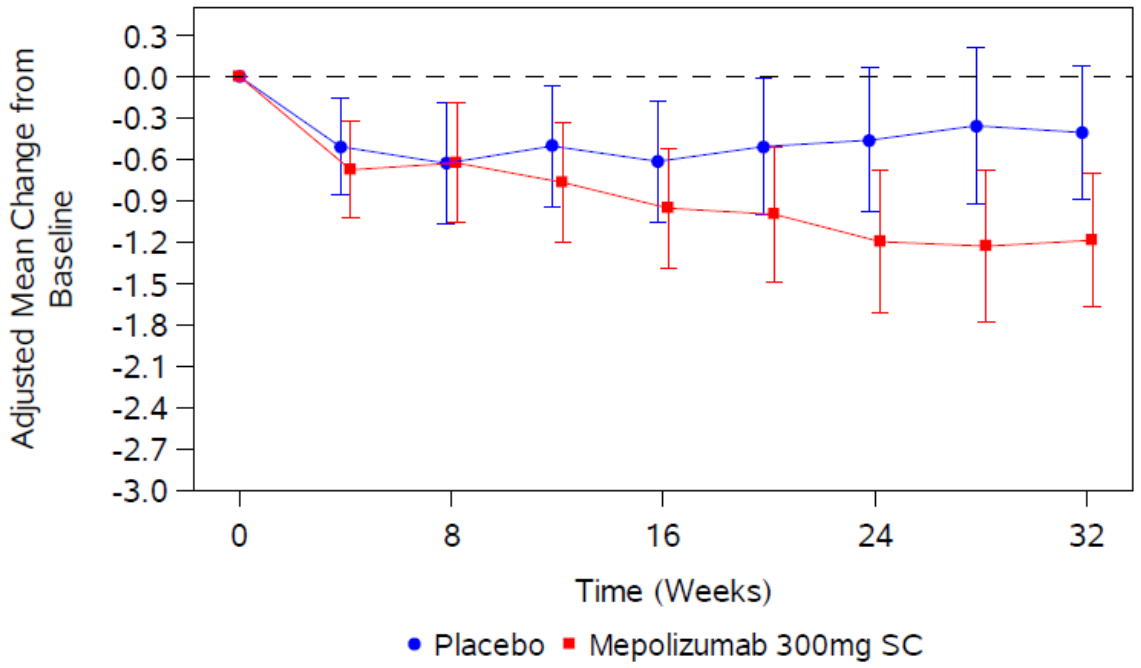

Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Schüttelfrost oder Schweißausbrüche) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17)

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Bauchschmerzen oder Blähungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Bauchschmerzen oder Blähungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	2.63	3.12
	SD	2.412	2.836
	Median	2.27	2.79
	Min/Max	0.0 / 8.6	0.0 / 10.0

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Bauchschmerzen oder Blähungen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Woche 32		
	n	47	50
	Mittelwert	2.65	2.06
	SD	2.732	2.453
	Median	1.83	1.42
	Min/Max	0.0 / 9.2	0.0 / 10.0
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	54	54
	n [2]	47	50
	LS Mean (SE)	2.77 (0.247)	2.07 (0.244)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.05 (0.247)	-0.75 (0.244)
	Differenz	-0.70	
	95% Konfidenzintervall	(-1.39, 0.00)	
	p-Wert	0.049	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.40 (-0.81, 0.00)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = keine bis 10 = so schlimm wie man es sich vorstellen kann.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.38;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.48)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Bauchschmerzen oder Blähungen)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 32.

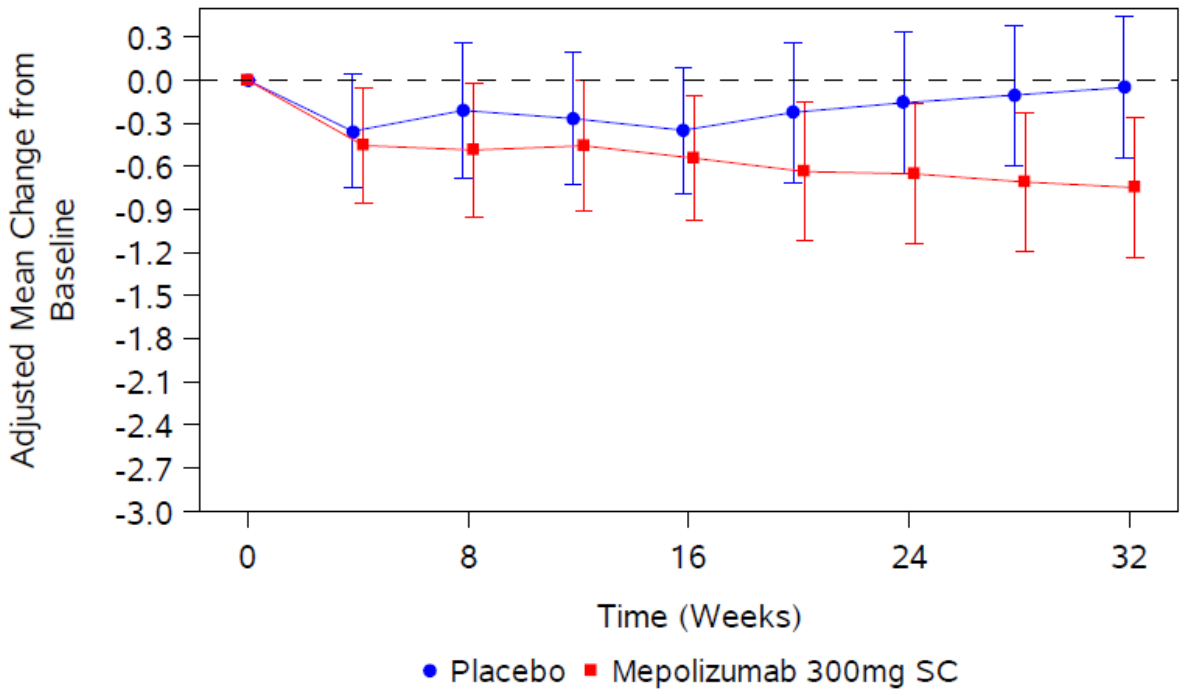

Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Bauchschmerzen oder Blähungen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17)

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Atemsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Atemsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	3.23	4.08
	SD	2.795	3.217
	Median	2.75	3.21
	Min/Max	0.0 / 9.1	0.0 / 10.0
	Woche 32		
	n	47	50

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Atemsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Mittelwert	2.59	2.03
	SD	2.641	2.375
	Median	1.67	1.18
	Min/Max	0.0 / 9.0	0.0 / 10.0
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	54	54
	n [2]	47	50
	LS Mean (SE)	2.83 (0.276)	1.92 (0.272)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.82 (0.276)	-1.73 (0.272)
	Differenz	-0.91	
	95% Konfidenzintervall	(-1.68, -0.13)	
	p-Wert	0.022	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.47 (-0.88, -0.07)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = keine bis 10 = so schlimm wie man es sich vorstellen kann.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.38;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.48)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Atemsymptome)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 32.

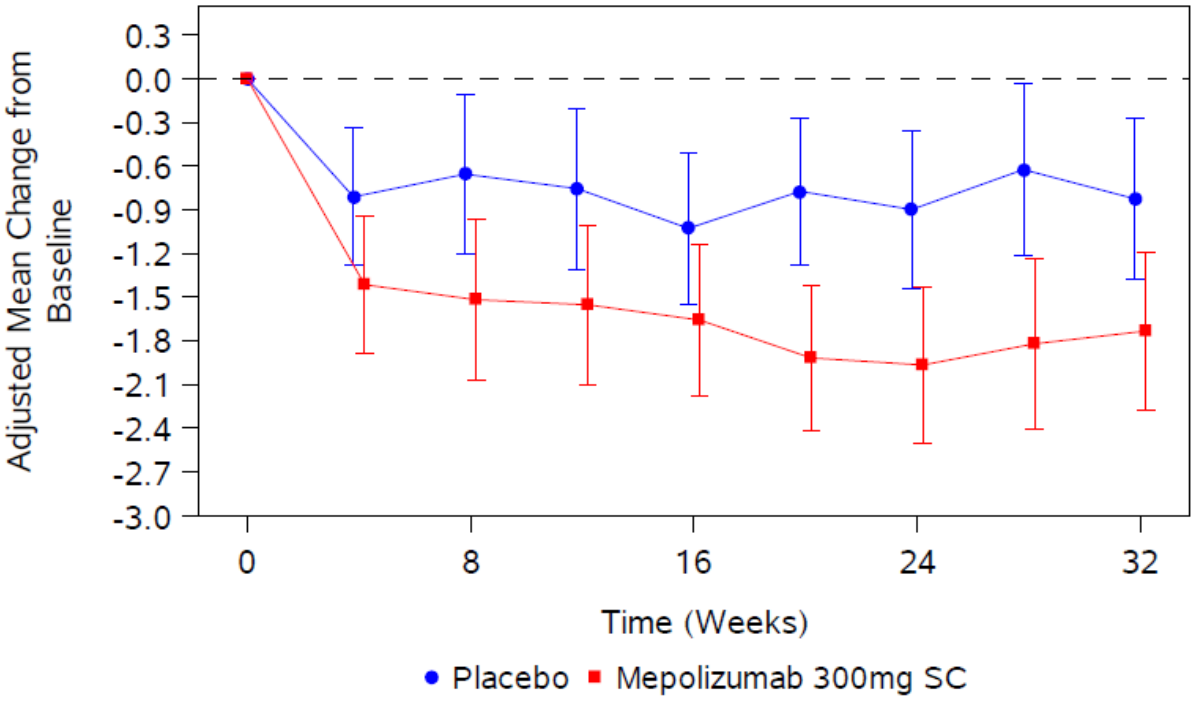

Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Atemsymptome) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17)

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	2.90	3.51
	SD	2.827	3.043
	Median	2.21	3.00
	Min/Max	0.0 / 10.0	0.0 / 10.0

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Woche 32		
	n	47	50
	Mittelwert	2.68	2.19
	SD	2.901	2.218
	Median	2.00	1.63
	Min/Max	0.0 / 10.0	0.0 / 8.0
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	54	54
	n [2]	47	50
	LS Mean (SE)	2.88 (0.280)	2.13 (0.273)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.32 (0.280)	-1.07 (0.273)
	Differenz	-0.75	
	95% Konfidenzintervall	(-1.53, 0.03)	
	p-Wert	0.059	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.39 (-0.79, 0.01)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = keine bis 10 = so schlimm wie man es sich vorstellen kann.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.38;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.48)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

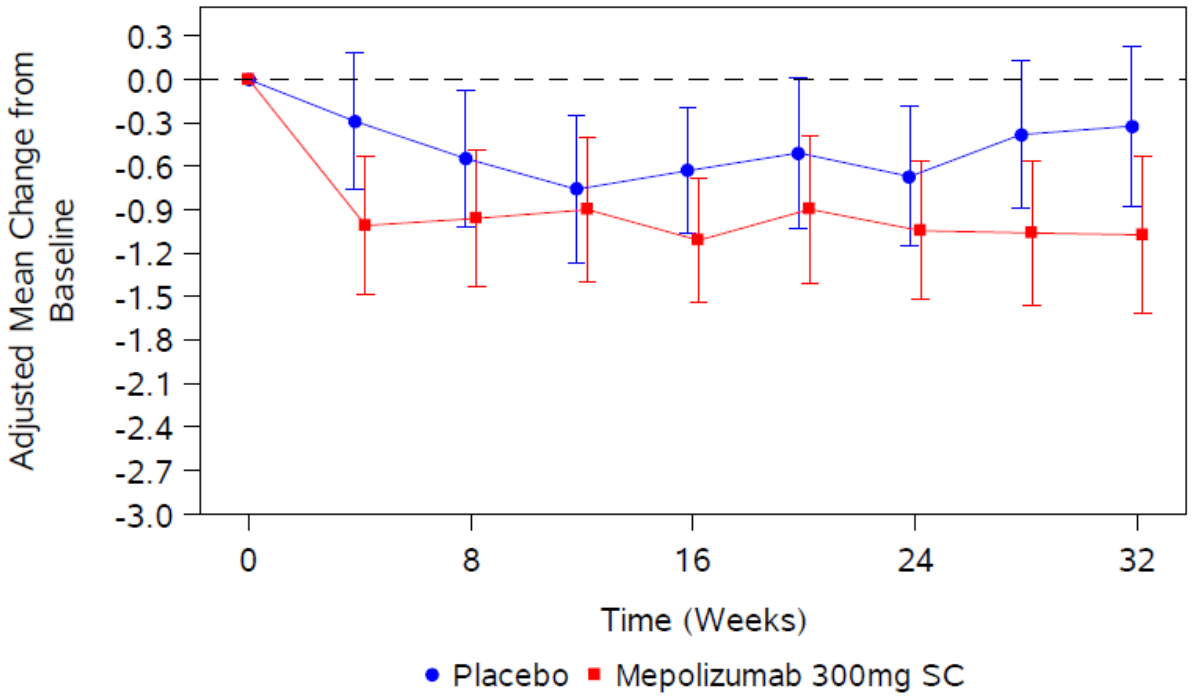

Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Hautsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Hautsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	3.37	2.94
	SD	3.143	2.800
	Median	2.50	2.14
	Min/Max	0.0 / 9.0	0.0 / 9.3
	Woche 32		
	n	47	50
	Mittelwert	2.68	2.17
	SD	2.685	2.403

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Hautsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Median	2.17	1.20
	Min/Max	0.0 / 8.7	0.0 / 8.7
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	54	54
	n [2]	47	50
	LS Mean (SE)	2.58 (0.280)	2.33 (0.275)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.41 (0.280)	-0.66 (0.275)
	Differenz	-0.25	
	95% Konfidenzintervall	(-1.04, 0.53)	
	p-Wert	0.522	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.13 (-0.53, 0.27)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = keine bis 10 = so schlimm wie man es sich vorstellen kann.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.38;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.48)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Hautsymptome)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

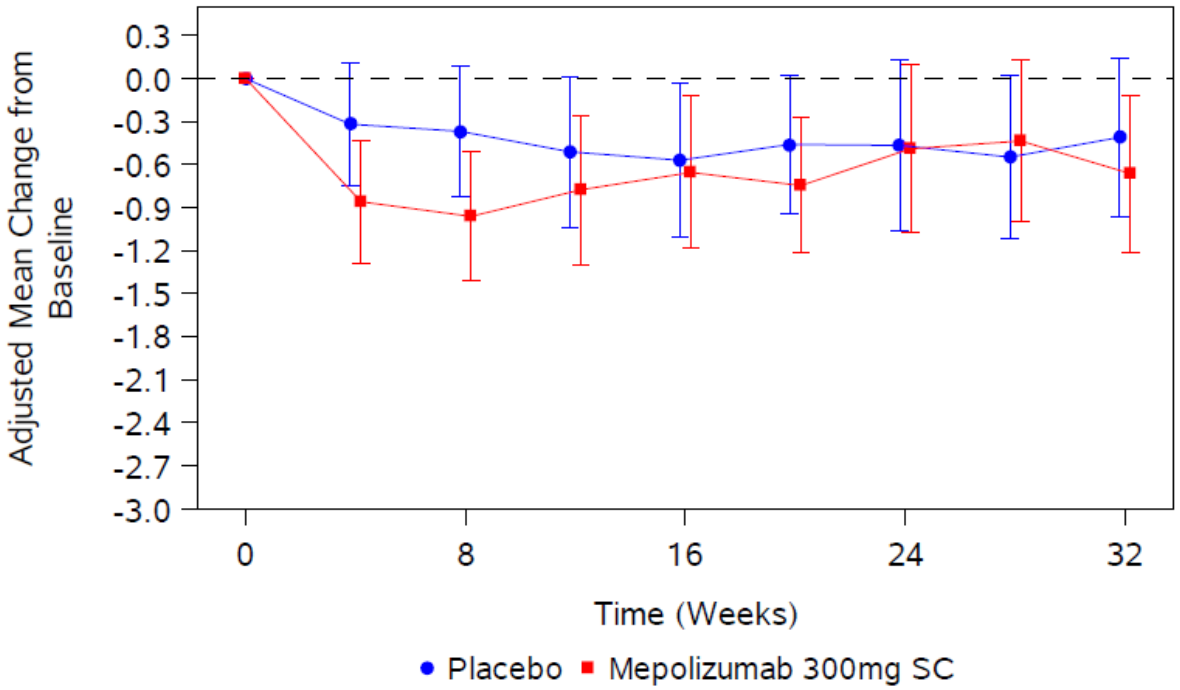

Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf für Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom (Hautsymptome) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.17)

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

4.3.1.3.1.2.3.3 HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Responder – RCT

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 4-40: Ergebnisse für HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Responder, n (%)	15 (28)	22 (41)
	Non-Responder, n (%)	39 (72)	32 (59)
	Fehlende Antwort, n (%)	7 (13)	4 (7)
	Odds Ratio [1]	0.60	

Studie	Ergebnisse für HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	95% Konfidenzintervall	(0.24, 1.51)	
	p-Wert [2]	0.279	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.56	
	95% Konfidenzintervall	(0.23, 1.35)	
	Relatives Risiko	0.68	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.36, 1.17)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.13	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.31, 0.05)	
	p-Wert [4]	0.224	
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline, Region und Basis-Score. [2] Exakte Methode. 3] Exaktes unbedingtes KI berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Unadjustiertes Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.47)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Responder“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

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 (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.4 Therapieansprechen – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Therapieansprechen

Studie	Operationalisierung
200622	Zur Operationalisierung dieses Endpunkts beurteilen Arzt und Patient das Ansprechen auf die Behandlung (Arzt und Patient sollen die Bewertung unabhängig voneinander vornehmen). Der Patient soll die Bewertung abgeben, bevor irgendwelche Studienprozeduren oder Untersuchungen durchgeführt werden. Der Arzt soll die Bewertung am Untersuchungsende vornehmen. Es handelt sich hierbei um eine Gesamtbewertung des Ansprechens unter Verwendung einer Bewertungsskala, die 7 Punkte umfasst. Folgende Definitionen werden verwendet: 1 = signifikante Verbesserung 2 = moderate Verbesserung 3 = leichte Verbesserung 4 = keine Veränderung 5 = leichte Verschlechterung 6 = moderate Verschlechterung 7 = signifikante Verschlechterung Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1 Kategorie zu Woche 32 • Ergebnisse für das Gesamtansprechen auf die Therapie zu Woche 32, durch den Arzt beurteilt und durch den Patienten beurteilt (pro Visite dargestellt 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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieansprechen 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
200622	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zum Therapieansprechen wurden als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse der Endpunkte zum Therapieansprechen 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 4-43: Ergebnisse für Anteil Patienten mit einer Verbesserung ≥1 Kategorie im Therapieansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Anteil Patienten mit einer Verbesserung ≥1 Kategorie im Therapieansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Responder, n (%)	22 (41)	28 (52)
	Non-Responder, n (%)	32 (59)	26 (48)
	Fehlende Antwort, n (%)	13 (24)	13 (24)
	Odds Ratio [1]	0.63	
	95% Konfidenzintervall	(0.29, 1.38)	
	p-Wert	0.251	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.64	

Studie	Ergebnisse für Anteil Patienten mit einer Verbesserung ≥1 Kategorie im Therapieansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	95% Konfidenzintervall	(0.28, 1.46)	
	Relatives Risiko	0.79	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.50, 1.20)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.11	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.30, 0.08)	
	p-Wert [4]	0.335	
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline, Region. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Unadjustiertes Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.63)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einer Verbesserung ≥1 Kategorie im Therapieansprechen“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

Tabelle 4-44: Ergebnise für Gesamtansprechen auf die Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Woche 32

Studie	Ergebnise für Gesamtansprechen auf die Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Durch den Arzt beurteilt			
	n	54	54
	signifikante Verbesserung, n (%)	3 (6)	18 (33)
	moderate Verbesserung, n (%)	8 (15)	3 (6)
	leichte Verbesserung, n (%)	11 (20)	7 (13)

Studie	**Ergebnise für Gesamtansprechen auf die Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	keine Veränderung, n (%)	12 (22)	7 (13)
	leichte Verschlechterung, n (%)	6 (11)	3 (6)
	moderate Verschlechterung, n (%)	0	3 (6)
	signifikante Verschlechterung, n (%)	14 (26)	13 (24)
	Inverses Odds Ratio [1]	0.55	
	95% Konfidenzintervall	(0.28 1.09)	
	p-Wert	0.085	
Durch den Patienten beurteilt			
	n	54	54
	signifikante Verbesserung, n (%)	7 (13)	12 (22)
	moderate Verbesserung, n (%)	7 (13)	9 (17)
	leichte Verbesserung, n (%)	9 (17)	12 (22)
	keine Veränderung, n (%)	13 (24)	8 (15)
	leichte Verschlechterung, n (%)	4 (7)	1 (2)
	moderate Verschlechterung, n (%)	1 (2)	0
	signifikante Verschlechterung, n (%)	13 (24)	12 (22)
	Inverses Odds Ratio [1]	0.56	
	95% Konfidenzintervall	(0.28, 1.11)	
	p-Wert	0.097	
	statistische Methodik	[1] Ordinale logistische Regressionsanalyse, adjustiert für OCS-Dosis zu Baseline und Region. Odds Ratio <1 zeigt eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen niedrigeren Score (günstigeres Ansprechen) mit Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle an. Eigene Berechnung des inversen OR und 95% KI: Durch den Arzt beurteilt OR: 1/1.82=0.55, untere Grenze: 1/3.62=0.28, obere Grenze: 1/0.92=1.09 Durch den Patienten beurteilt OR 1/1.78=0.56, untere Grenze: 1/3.53=0.28, obere Grenze: 1/0.90=1.11 Hinweis: Patienten mit fehlendem Ansprechen in Woche 32 wird der größte (d. h. schlechtester) Wert aller Patienten zugeordnet.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.45, 2.47)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Gesamtansprechen auf die Therapie“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32 sowohl für die Beurteilung durch den Arzt, als auch durch den Patienten.

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 (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.5 Schweregrad der Symptome – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Schweregrad der Symptome

Studie	Operationalisierung
200622	Zur Operationalisierung dieses Endpunkts beurteilt der Patient den Schweregrad der Symptome insgesamt auf einer Bewertungsskala, die 5 Punkte umfasst alle 4 Wochen bis zu Woche 32.- keine Symptome, milde, mittelschwere, schwere und sehr schwere Symptome. Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) Der Endpunkt wird analysiert mittels ordinaler, logistischer Regressionsanalyse (proportionale Odds), adjustiert für die Kovariablen OCS-Dosis zu Baseline und Region.

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schweregrad der Symptome 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
200622	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der Schweregrad der Symptome wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunkts Schweregrad der Symptome 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 4-47: Ergebnisse für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Verbesserung um 4 Punkte, n (%)	0	0
	Verbesserung um 3 Punkte, n (%)	1 (2)	7 (13%)
	Verbesserung um 2 Punkte, n (%)	5 (9%)	1 (2%)
	Verbesserung um 1 Punkt, n (%)	16 (30%)	14 (26%)
	keine Veränderung, n (%)	13 (24%)	10 (19%)
	Verschlechterung um 1 Punkt, n (%)	4 (7%)	9 (17%)
	Verschlechterung um 2 Punkte, n (%)	2 (4%)	1 (2%)

Studie	**Ergebnisse für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Verschlechterung um 3 Punkte, n (%)	0	0
	Verschlechterung um 4 Punkte, n (%)	13 (24%)	12 (22%)
	Inverses Odds Ratio [1]	0.89	
	95% Konfidenzintervall	(0.45, 1.75))	
	p-Wert	0.737	
	statistische Methodik	[1] Ordinale logistische Regressionsanalyse, adjustiert für OCS-Dosis zu Baseline und Region. Odds Ratio <1 zeigt eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen niedrigeren Score (günstigeres Ansprechen) mit Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle an. Eigene Berechnung des inversen OR und 95% KI: OR: 1/1.12=0.89, untere Grenze: 1/2.22=0.45, obere Grenze: 1/0.57=1.75. Hinweis: Patienten mit fehlendem Ansprechen in Woche 32 wird der größte (d. h. schlechtester) Wert aller Patienten zugeordnet.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.49)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.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 (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.6 Endpunkte zum modifizierten Memorial Symptom Assessment Scale-Short Form (MSAS-SF) – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von modifizierten MSAS-SF

Studie	Operationalisierung
200622	Der modifizierte Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)-SF gibt einen Gesamtscore für die Belastung durch körperliche und psychologische Symptome an, die auf Beurteilungen der Symptomhäufigkeit und der dadurch ausgelösten Belastung basiert. Der modifizierte MSAS reflektiert jeweils die vergangenen 7 Tage. Er wird zu Baseline und zu den Wochen 4, 8, 16, 24 und 32 erhoben. Die folgenden Endpunkte werden im Dossier dargestellt: • Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF Gesamtscore zu Woche 32 (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF globalen Stress-Index zu Woche 32 (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF körperliche Symptome Subskalen-Score zu Woche 32 (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Veränderung im Vergleich zu Baseline im modifizierten MSAS-SF psychische Symptome Subskalen-Score zu Woche 32 (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥0.6 im modifizierten MSAS-SF Gesamtscore zu Woche 32

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für modifizierten MSAS-SF 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
200622	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zum modifizierten MSAS-SF wurden als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse der Endpunkte zum modifizierten MSAS-SF ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.2.6.1 Veränderung der modifizierten MSAS-SF – 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 4-50: Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	0.97	1.03
	SD	0.614	0.552
	Median	0.95	1.00
	Min/Max	0.0 / 2.5	0.1 / 2.5
	Woche 32		
	n	41	42
	Mittelwert	0.82	0.61
	SD	0.679	0.550
	Median	0.60	0.54
	Min/Max	0.0 / 2.6	0.0 / 2.5
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	52	51
	n [2]	41	42
	LS Mean (SE)	0.80 (0.069)	0.64 (0.070)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.17 (0.069)	-0.34 (0.070)
	Differenz	-0.16	

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	95% Konfidenzintervall	(-0.36, 0.03)	
	p-Wert	0.104	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.36 (-0.79, 0.08)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = überhaupt keine Belastung oder Störung/Keine Symptome bis 4 = sehr belastet oder gestört/fast ständig Symptome.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.50;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.76)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung der modifizierten MSAS-SF (Gesamtscore)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

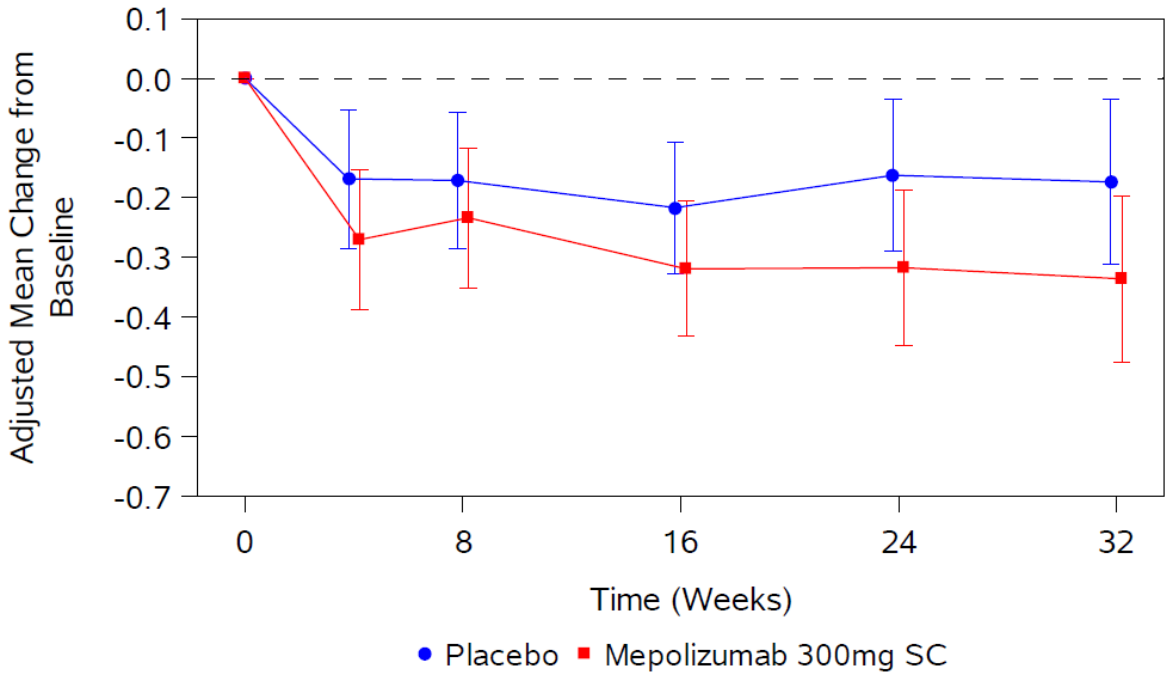

Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung der modifizierten MSAS-SF (Gesamtscore) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.21)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 4 bis Woche 32 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach modifiziertem MSAS-SF (Gesamtscore) im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (globaler Stress-Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (globaler Stress-Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	1.21	1.36
	SD	0.743	0.764
	Median	1.27	1.30

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (globaler Stress-Index) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Min/Max	0.0 / 3.0	0.0 / 3.4
	Woche 32		
	n	41	42
	Mittelwert	1.03	0.84
	SD	0.829	0.791
	Median	0.96	0.62
	Min/Max	0.0 / 2.9	0.0 / 3.2
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	52	51
	n [2]	41	42
	LS Mean (SE)	1.03 (0.091)	0.85 (0.091)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.23 (0.091)	-0.41 (0.091)
	Differenz	-0.18	
	95% Konfidenzintervall	(-0.44, 0.08)	
	p-Wert	0.166	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.31 (-0.74, 0.13)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = überhaupt keine Belastung oder Störung/Keine Symptome bis 4 = sehr belastet oder gestört/fast ständig Symptome.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.50;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.76)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung der modifizierten MSAS-SF (globaler Stress-Index)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

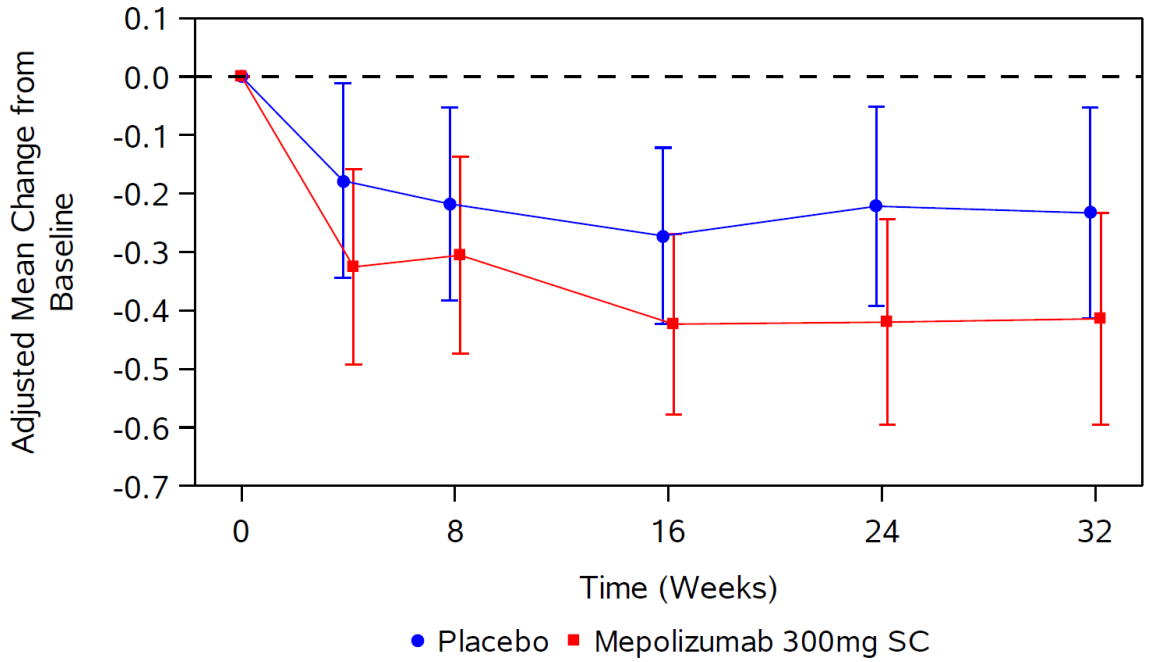

Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung der modifizierten MSAS-SF (globaler Stress Index) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.21)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn ab Woche 4 bis Woche 32 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach modifiziertem MSAS-SF (globaler Stress Index) im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (körperliche Symptome Subskalen-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (körperliche Symptome Subskalen-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	0.89	0.98
	SD	0.641	0.603
	Median	0.87	0.93
	Min/Max	0.0 / 2.5	0.0 / 2.7

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (körperliche Symptome Subskalen-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Woche 32		
	n	41	42
	Mittelwert	0.77	0.56
	SD	0.669	0.534
	Median	0.67	0.47
	Min/Max	0.0 / 2.3	0.0 / 2.3
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	52	51
	n [2]	41	42
	LS Mean (SE)	0.77 (0.073)	0.57 (0.074)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.14 (0.073)	-0.34 (0.074)
	Differenz	-0.20	
	95% Konfidenzintervall	(-0.41, 0.01)	
	p-Wert	0.057	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.42 (-0.86, 0.02)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = überhaupt keine Belastung oder Störung/Keine Symptome bis 4 = sehr belastet oder gestört/fast ständig Symptome.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.50;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.76)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung der modifizierten MSAS-SF (körperliche Symptome Subskalen-Score)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

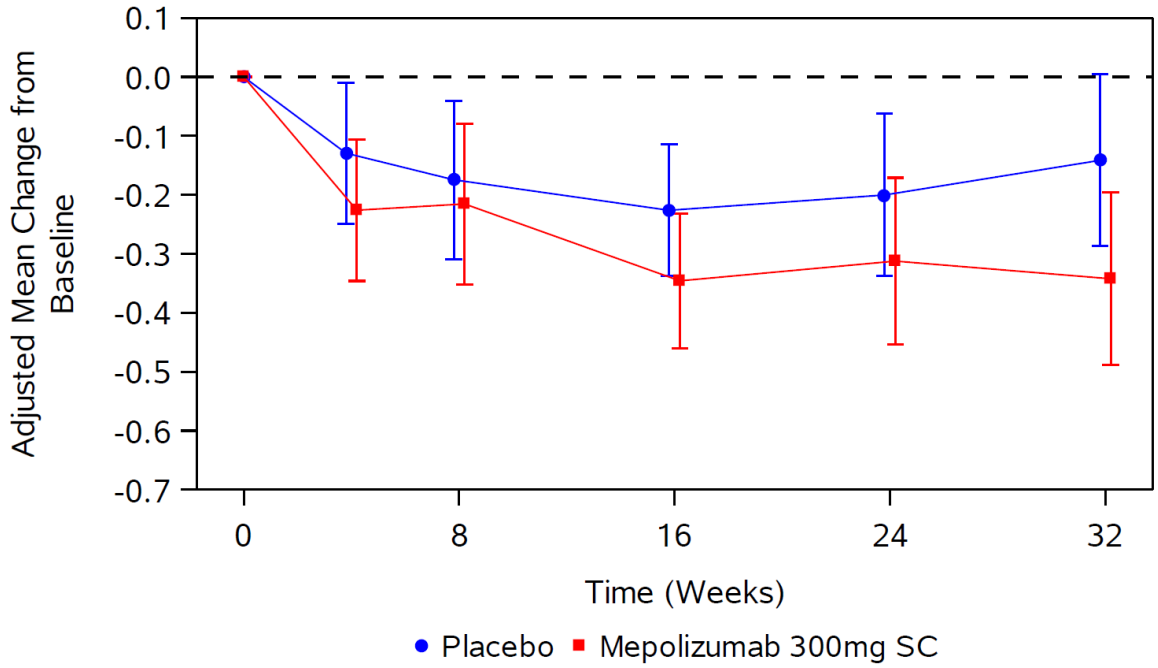

Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung der modifizierten MSAS-SF (körperliche Symptome Subskalen-Score) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.21)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn ab Woche 4 bis Woche 32 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach modifiziertem MSAS-SF (körperliche Symptome Subskalen-Score) im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	1.33	1.42
	SD	0.938	0.934
	Median	1.20	1.37

Studie	**Ergebnisse für Veränderung der modifizierten MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Min/Max	0.0 / 3.7	0.0 / 3.9
	Woche 32		
	n	41	42
	Mittelwert	1.13	0.92
	SD	1.029	0.971
	Median	0.67	0.73
	Min/Max	0.0 / 3.6	0.0 / 3.4
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	52	51
	n [2]	41	42
	LS Mean (SE)	1.06 (0.119)	0.96 (0.120)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.29 (0.119)	-0.38 (0.120)
	Differenz	-0.10	
	95% Konfidenzintervall	(-0.43, 0.24)	
	p-Wert	0.570	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.12 (-0.56, 0.31)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = überhaupt keine Belastung oder Störung/Keine Symptome bis 4 = sehr belastet oder gestört/fast ständig Symptome.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.50;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.76)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung der modifizierten MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

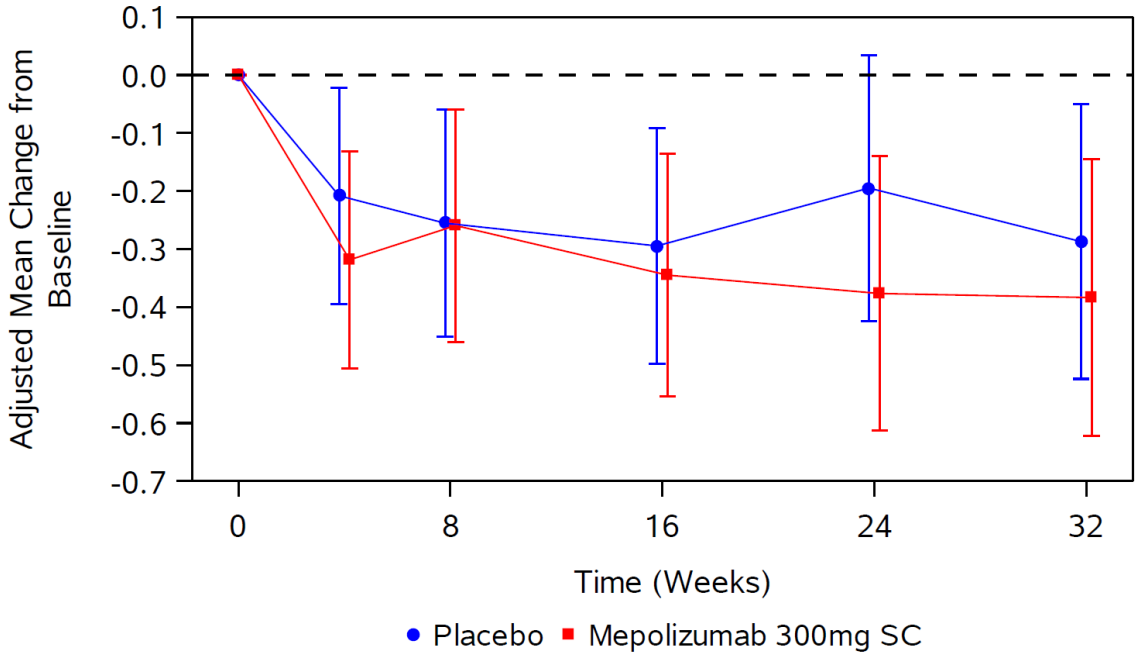

Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung der modifizierten MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.21)

Im zeitlichen Verlauf ist ein Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn ab Woche 4 bis Woche 32 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach modifiziertem MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score) im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm. Lediglich in Woche 8 gibt es keine Behandlungsunterschiede hinsichtlich dem modifiziertem MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score).

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

der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.6.2 Modifizierter MSAS-SF Responder – RCT

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 4-54: Ergebnisse für modifizierter MSAS-SF Responder (Verbesserung um ≥0.6 im modifizierten MSAS-SF Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für modifizierter MSAS-SF Responder (Verbesserung um ≥0.6 im modifizierten MSAS-SF Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Responder, n (%)	9 (17)	12 (22)
	Non-Responder, n (%)	45 (83)	42 (78)
	Fehlende Antwort, n (%)	13 (24)	12 (22)
	Odds Ratio [1]	0.65	
	95% Konfidenzintervall	(0.23, 1.85)	
	p-Wert [2]	0.420	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.70	
	95% Konfidenzintervall	(0.24, 2.03)	
	Relatives Risiko	0.75	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.31, 1.66)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.06	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.21, 0.10)	
	p-Wert [4]	0.628	
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline, Region und Baseline-Score. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Unadjustiertes Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.	

Studie	Ergebnisse für modifizierter MSAS-SF Responder (Verbesserung um ≥0.6 im modifizierten MSAS-SF Gesamtscore) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.83)		

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „modifizierter MSAS-SF Responder (Verbesserung um ≥0.6 im modifizierten MSAS-SF Gesamtscore)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

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 (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.2.7 Endpunkte zu PROMIS – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von PROMIS

Studie	Operationalisierung
200622	Das Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) ist ein psychometrisch validiertes, dynamisches System, um PROs bei Studienteilnehmern mit einer Bandbreite an chronischen Erkrankungen und demografischen Charakteristika zu messen. Zur Unterstützung der Einschätzung körperlicher Funktionen und Schlaf wurden Kurzformen zur Einschätzung dieser Konzepte entwickelt. Das PROMIS körperliche Funktion (14 Items) und die Schlaf Score (2 Items) reflektieren 7 Tage und eine Antwortskala mit 5 Punkten und wurden zu folgenden Zeitpunkten ausgefüllt: Baseline, Woche 4, 8, 16, 24 und 32. Folgende Endpunkte werden im Dossier dargestellt: • Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥0.6 im PROMIS Körperliche Funktion Score zu Woche 32 • Veränderung im Vergleich zu Baseline im PROMIS Körperliche Funktion zu Woche 32 (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil Patienten mit einer Verbesserung um ≥1 im PROMIS Schlaf Score zu Woche 32 • Veränderung im Vergleich zu Baseline im PROMIS Schlaf Score zu Woche 32 (pro Visite dargestellt 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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PROMIS 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
200622	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zum PROMIS wurden als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse der Endpunkte zum PROMIS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.2.7.1 Veränderung des PROMIS – RCT

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 4-57: Ergebnisse für Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	3.59	3.49
	SD	1.018	1.124
	Median	3.79	3.42
	Min/Max	1.4 / 5.0	1.3 / 5.0
	Woche 32		
	n	41	42
	Mittelwert	3.78	4.11
	SD	1.091	1.008
	Median	4.00	4.50
	Min/Max	1.3 / 5.0	1.3 / 5.0
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	51	51
	n [2]	41	42
	LS Mean (SE)	3.86 (0.101)	4.01 (0.101)
	Veränderung LS Mean (SE)	0.33 (0.101)	0.48 (0.101)
	Differenz	0.15	
	95% Konfidenzintervall	(-0.13, 0.44)	
	p-Wert	0.287	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	0.23 (-0.20, 0.67)	

Studie	Ergebnisse für Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 1 = Nicht machbar/unmöglich bis 5 = Überhaupt nicht/ohne Schwierigkeiten	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.53;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.84)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

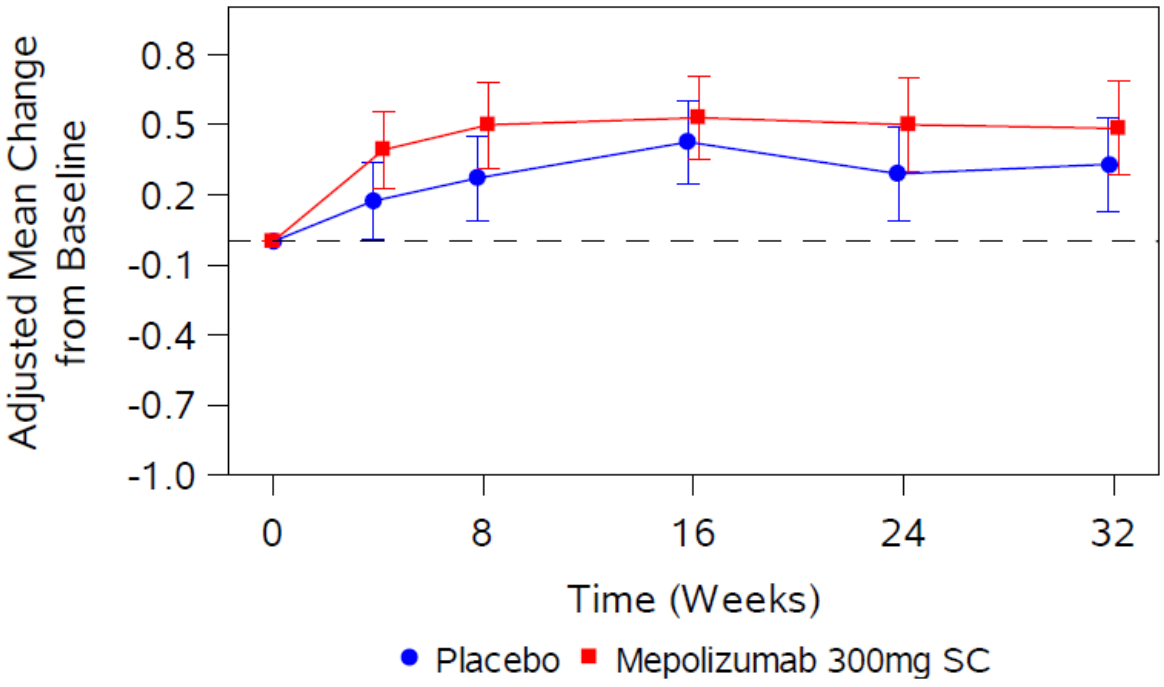

Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.23)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn ab Woche 4 bis Woche 32 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der körperlichen Funktion im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Veränderung des PROMIS – Schlaf Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung des PROMIS – Schlaf Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	2.61	2.44
	SD	1.376	1.097
	Median	2.50	2.00
	Min/Max	1.0 / 5.0	1.0 / 5.0
	Woche 32		
	n	41	42
	Mittelwert	2.62	2.11
	SD	1.144	0.880
	Median	2.50	2.00
	Min/Max	1.0 / 5.0	1.0 / 5.0
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	51	51
	n [2]	41	42
	LS Mean (SE)	2.47 (0.111)	2.17 (0.110)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.02 (0.111)	-0.33 (0.110)
	Differenz	-0.30	
	95% Konfidenzintervall	(-0.62, 0.01)	
	p-Wert	0.058	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.42 (-0.86, 0.01)	

Studie	Ergebnisse für Veränderung des PROMIS – Schlaf Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 1 = Nicht machbar/unmöglich bis 5 = Überhaupt nicht/ohne Schwierigkeiten	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 2.56;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.92)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung des PROMIS – Schlaf Score“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

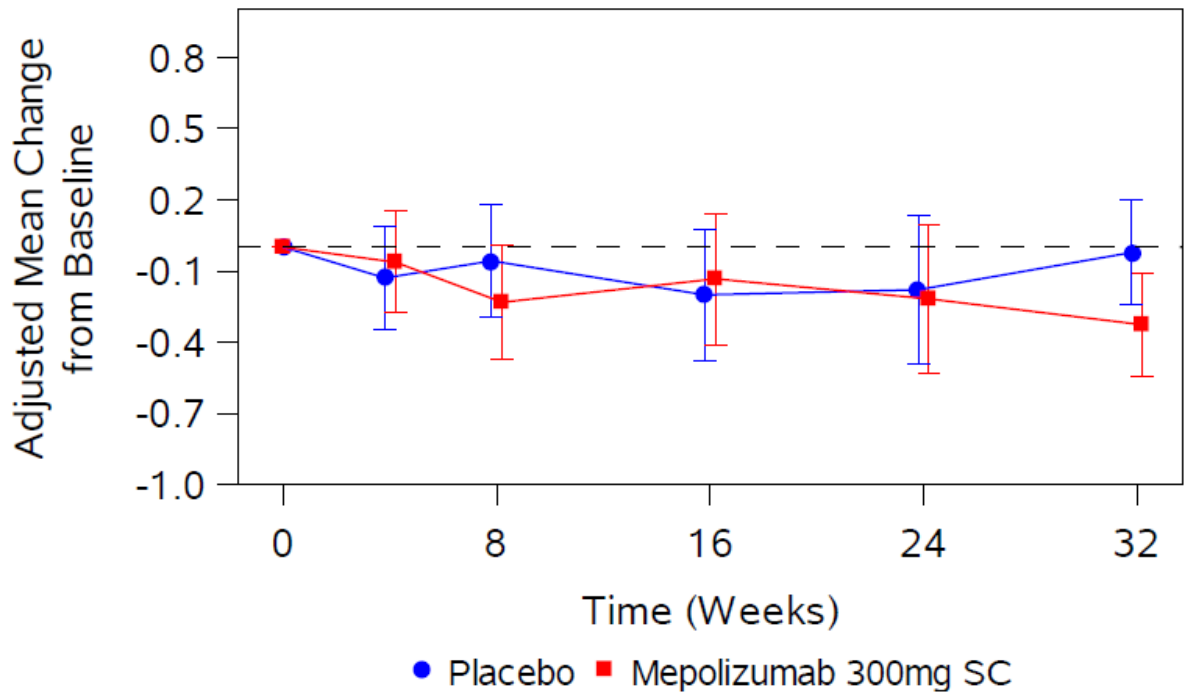

Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des PROMIS – Schlaf Score mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([3]GSK, 2020, Abbildung 2.23)

Im zeitlichen Verlauf ist kein relevanter Behandlungsunterschied zu erkennen.

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

4.3.1.3.1.2.7.2 PROMIS Responder – RCT

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 4-59: Ergebnisse für PROMIS Responder (Verbesserung um ≥0.6 im PROMIS körperliche Funktion Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für PROMIS Responder (Verbesserung um ≥0.6 im PROMIS körperliche Funktion Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Responder, n (%)	13 (24)	13 (24)
	Non-Responder, n (%)	41 (76)	41 (76)
	Fehlende Antwort, n (%)	13 (24)	12 (22)
	Odds Ratio [1]	0.87	
	95% Konfidenzintervall	(0.32, 2.38)	
	p-Wert	0.792	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	1.00	
	95% Konfidenzintervall	(0.38, 2.66)	
	Relatives Risiko	1.00	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.49, 2.02)	
	Absolute Risikoreduktion	0.00	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.16, 0.16)	
	p-Wert [4]	1.000	

Studie	Ergebnisse für PROMIS Responder (Verbesserung um ≥0.6 im PROMIS körperliche Funktion Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für OCS-Dosis zu Baseline, Region und Baseline-Score. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweis: Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlender Antwort werden als Non-Responder kategorisiert.
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.91)		

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „PROMIS Responder (Verbesserung um ≥0.6 im PROMIS körperliche Funktion Score)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für PROMIS Responder (Verbesserung um ≥1 im PROMIS Schlaf Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	Ergebnisse für PROMIS Responder (Verbesserung um ≥1 im PROMIS Schlaf Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Responder, n (%)	10 (19)	10 (19)
	Non-Responder, n (%)	44 (81)	44 (81)
	Fehlende Antwort, n (%)	13 (24)	12 (22)
	Odds Ratio [1]	0.73	
	95% Konfidenzintervall	(0.24, 2.19)	
	p-Wert [2]	0.569	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	1.00	
	95% Konfidenzintervall	(0.34, 2.98)	

	Relatives Risiko	1.00
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.42, 2.39)
	Absolute Risikoreduktion	0.00
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.16, 0.16)
	p-Wert [4]	1.000
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline, Region und Baseline-Score. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.99)		

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „PROMIS Responder (Verbesserung um ≥1 im PROMIS Schlaf Score)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

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 (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 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 4-61: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
200622	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: 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: Mental Component Summary (MCS) und Physical Component Summary (PCS). Die Gesundheitskonzepte werden auf einer Skala von 0-100 bewertet, wobei höhere Punktzahlen einen günstigeren Gesundheitszustand anzeigen. Der SF-36 wurde bei Visite 2 (Randomisierung), bei alternierenden 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 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) • Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 PCS um ≥9.4 Punkte im Vergleich zu Baseline (Responderanalyse) • Responseschwelle 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 4-62: 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
200622	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, 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 SF-36 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

4.3.1.3.1.3.1.1 Veränderung von SF-36 – RCT

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 4-63: Ergebnisse für Veränderung von SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung von SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	40.42	39.87
	SD	9.824	10.338
	Median	40.25	38.99
	Min/Max	19.4 / 60.5	17.2 / 58.1
	Woche 32		
	n	50	50
	Mittelwert	44.10	46.11
	SD	9.996	8.901
	Median	44.40	45.52
	Min/Max	20.9 / 61.6	22.7 / 62.7
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	54	54
	n [2]	50	50
	LS Mean (SE)	43.77 (0.955)	46.11 (0.954)
	Veränderung LS Mean (SE)	3.74 (0.955)	6.08 (0.954)
	Differenz	2.34	
	95% Konfidenzintervall	(-0.35, 5.03)	
	p-Wert	0.088	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	0.34 (-0.05, 0.74)	

Studie	Ergebnisse für Veränderung von SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	statistische Methodik	[1] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [3] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Region, OCS-Dosis zu Baseline, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 3.2;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.100)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung von SF-36 PCS“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

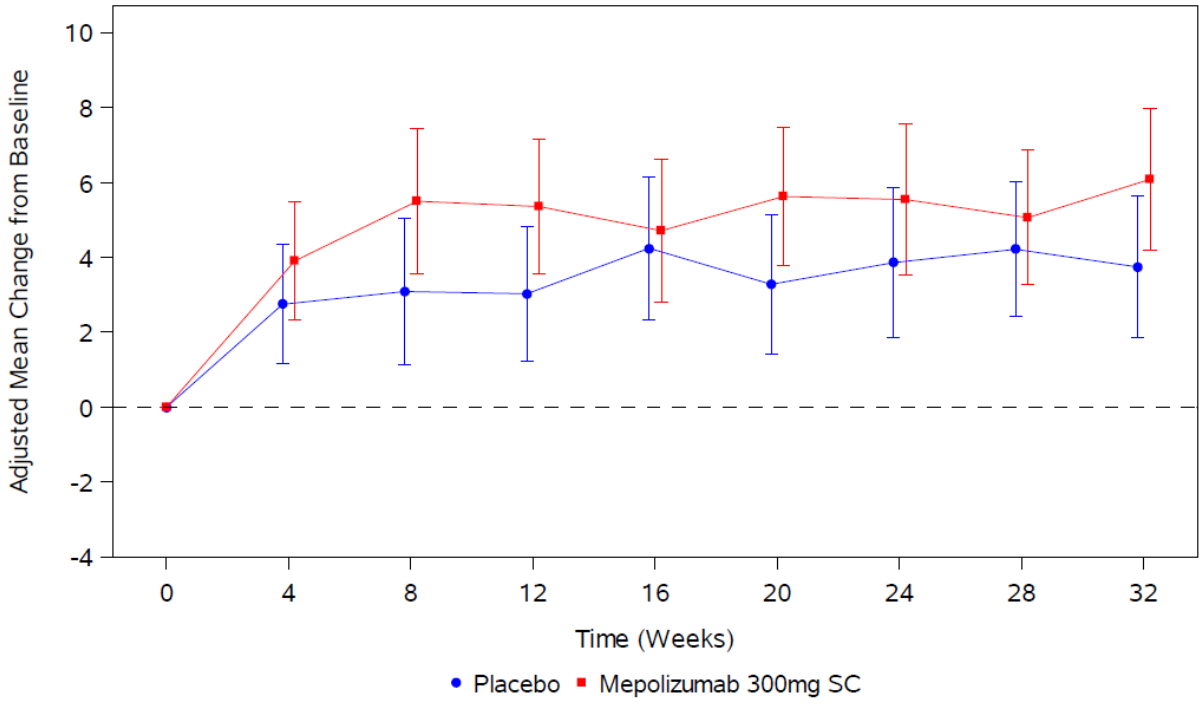

Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für die SF-36 PCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.5)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn ab Woche 4 bis Woche 32 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der physischen Lebensqualität im Vergleich zu Baseline, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung von SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung von SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	44.78	43.52
	SD	10.885	11.077
	Median	47.68	46.23
	Min/Max	19.3 / 66.8	18.8 / 61.7
	Woche 32		
	n	50	50
	Mittelwert	45.94	47.67
	SD	12.777	10.098
	Median	47.97	49.18
	Min/Max	17.5 / 63.8	22.4 / 64.7
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	54	54
	n [2]	50	50
	LS Mean (SE)	45.78 (1.176)	47.56 (1.175)
	Veränderung LS Mean (SE)	1.46 (1.176)	3.25 (1.175)
	Differenz	1.78	
	95% Konfidenzintervall	(-1.52, 5.09)	
	p-Wert	0.287	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	0.21 (-0.18, 0.61)	

Studie	Ergebnisse für Veränderung von SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, Region, OCS-Dosis zu Baseline, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Means Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 3.2;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.109)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „SF-36 MCS“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

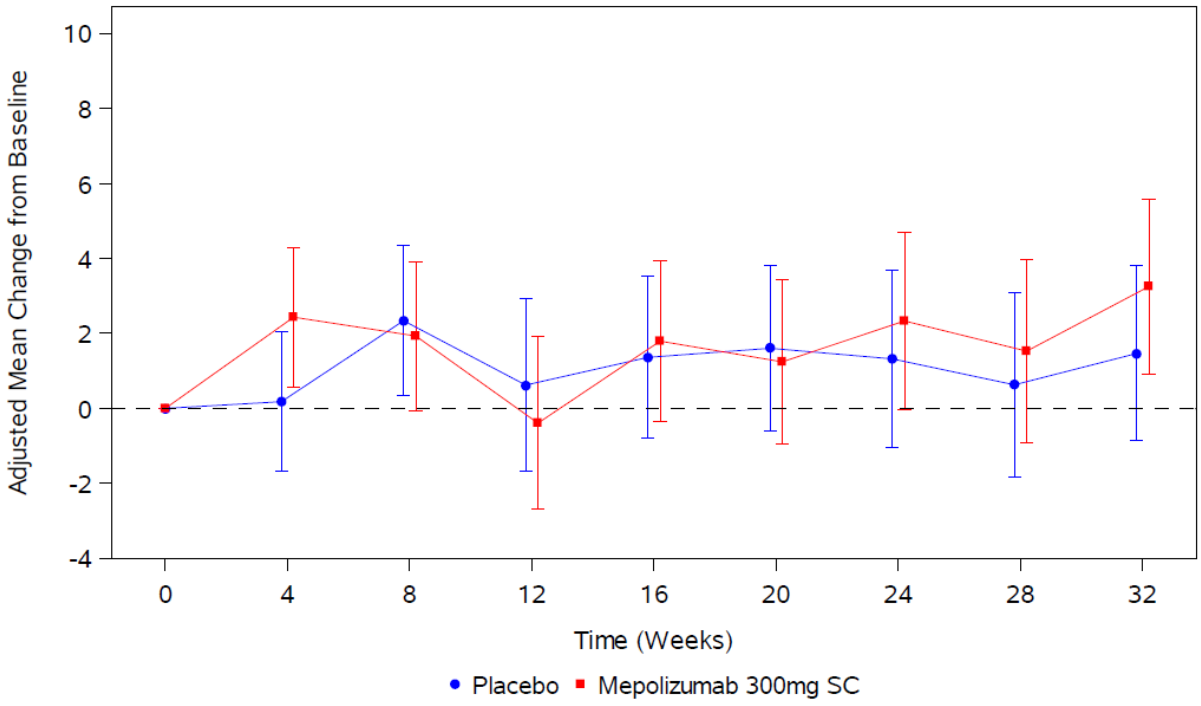

Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf für die SF-36 MCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.6)

Im zeitlichen Verlauf ist kein relevanter Behandlungsunterschied zu erkennen. Für beide Behandlungsarme ist eine Verbesserung der psychischen Lebensqualität sichtbar – außer in Woche 12 im Mepolizumab-Arm.

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

4.3.1.3.1.3.1.2 SF-36 Responder – RCT

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 4-65: Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Responder, n (%)	20 (37)	23 (43)
	Nicht-Responder, n (%)	34 (63)	31 (57)
	Fehlende Antwort, n (%)	4 (7)	4 (7)
	Odds Ratio [1]	0.79	
	95% Konfidenzintervall	(0.33, 1.87)	
	p-Wert	0.592	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.79	
	95% Konfidenzintervall	(0.34, 1.84)	
	Relatives Risiko	0.87	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.52, 1.43)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.06	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.24, 0.13)	
	p-Wert [4]	0.694	

Studie	Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline, Region und Baseline-Score. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.101)		

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „SF-36 Responder (PCS ≥5 Punkte)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Responder, n (%)	17 (31)	25 (46)
	Nicht-Responder, n (%)	37 (69)	29 (54)
	Fehlende Antwort, n (%)	4 (7)	4 (7)
	Odds Ratio [1]	0.50	
	95% Konfidenzintervall	(0.20, 1.22)	
	p-Wert	0.127	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.54	
	95% Konfidenzintervall	(0.23, 1.25)	
	Relatives Risiko	0.68	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.38, 1.11)	

Studie	**Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32**	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Absolute Risikoreduktion	-0.15
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.33, 0.04)
	p-Wert [4]	0.167
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline, Region und Baseline-Score. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.110)		

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS ≥9.4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS ≥9.4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Responder, n (%)	4 (7)	16 (30)
	Nicht-Responder, n (%)	50 (93)	38 (70)
	Fehlende Antwort, n (%)	4 (7)	4 (7)
	Odds Ratio [1]	0.10
	95% Konfidenzintervall	(0.02, 0.44)
	p-Wert	0.002
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.19

Studie	**Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS ≥9.4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	95% Konfidenzintervall	(0.04, 0.66)	
	Relatives Risiko	0.25	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.07, 0.69)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.22	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.37, -0.08)	
	p-Wert [4]	0.005	
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline, Region und Baseline-Score. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.165)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „SF-36 Responder (PCS ≥9.4 Punkte)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 32.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS ≥9.6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32

Studie	**Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS ≥9.6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	n	54	54
	Responder, n (%)	6 (11)	14 (26)
	Nicht-Responder, n (%)	48 (89)	40 (74)
	Fehlende Antwort, n (%)	4 (7)	4 (7)
	Odds Ratio [1]	0.32	
	95% Konfidenzintervall	(0.10, 1.09)	

Studie	**Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS ≥9.6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
p-Wert	0.069	
Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.36	
95% Konfidenzintervall	(0.10, 1.11)	
Relatives Risiko	0.43	
95% Konfidenzintervall [3]	(0.13, 1.03)	
Absolute Risikoreduktion	-0.15	
95% Konfidenzintervall [3]	(-0.30, 0.00)	
p-Wert [4]	0.081	
statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline, Region und Baseline-Score. [2] Exakte Methode. [3] Exaktes unbedingtes KI berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 zeigen einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.166)		

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „SF-36 Responder (MCS ≥9.6 Punkte)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

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 (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.3.2 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 4-69: Operationalisierung von WPAI

Studie	Operationalisierung
200622	Der WPAI-Fragebogen ist ein Instrument, um Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten zu messen ([24]Reilly, et al., 1993). 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 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 ([24]Reilly, et al., 1993;[25]Reilly, 2021). 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. Im Dossier wird der WPAI wie folgt dargestellt: • 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 Die Veränderung des WPAI pro Visite ist dargestellt 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 4-70: 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
200622	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	31	30
	Mittelwert	20.8	20.8
	SD	32.92	34.04
	Median	0.0	0.0
	Min/Max	0 / 100	0 / 100
	Woche 32		
	n	21	20
	Mittelwert	6.6	15.2
	SD	19.66	32.46
	Median	0.0	0.0
	Min/Max	0 / 88	0 / 100
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	29	28
	n [2]	18	19
	LS Mean (SE)	12.65 (6.395)	20.32 (6.293)

Studie	**Ergebnisse für Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Veränderung LS Mean (SE)	-5.33 (6.395)	2.34 (6.293)
	Differenz	7.67	
	95% Konfidenzintervall	(-10.71, 26.05)	
	p-Wert	0.399	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	0.28 (-0.37, 0.92)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 3.4;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.126)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

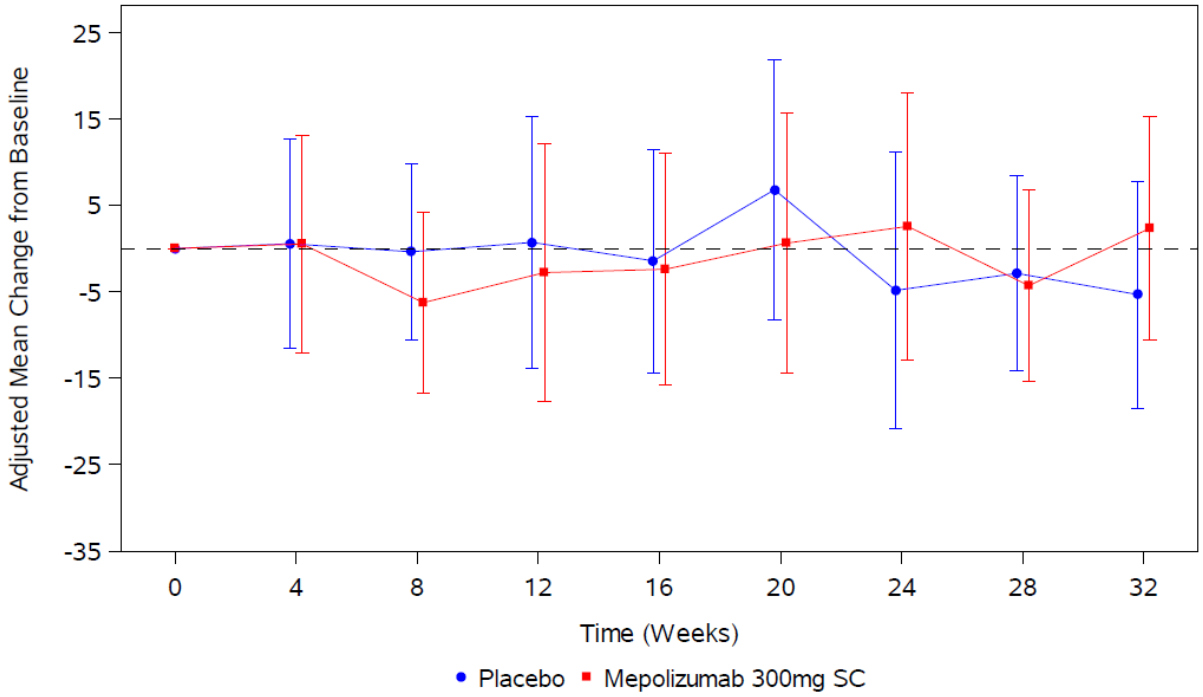

Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.15)

Im zeitlichen Verlauf ist kein relevanter Behandlungsunterschied zu erkennen. Für beide Behandlungsarme ist je nach Zeitpunkt eine Verbesserung wie auch eine Verschlechterung in Bezug zur versäumten Arbeitszeit aufgrund von Krankheit sichtbar.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	29	27
	Mittelwert	30.7	42.2
	SD	27.51	25.32
	Median	30.0	40.0
	Min/Max	0 / 100	0 / 80
	Woche 32		

Studie	**Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	n	21	18
	Mittelwert	29.0	18.3
	SD	27.55	19.48
	Median	30.0	10.0
	Min/Max	0 / 90	0 / 60
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	25	25
	n [2]	17	16
	LS Mean (SE)	28.19 (4.616)	20.34 (4.698)
	Veränderung LS Mean (SE)	-5.76 (4.616)	-13.61 (4.698)
	Differenz	-7.86	
	95% Konfidenzintervall	(-21.56, 5.85)	
	p-Wert	0.251	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.41 (-1.09, 0.28)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 3.4;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.133)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

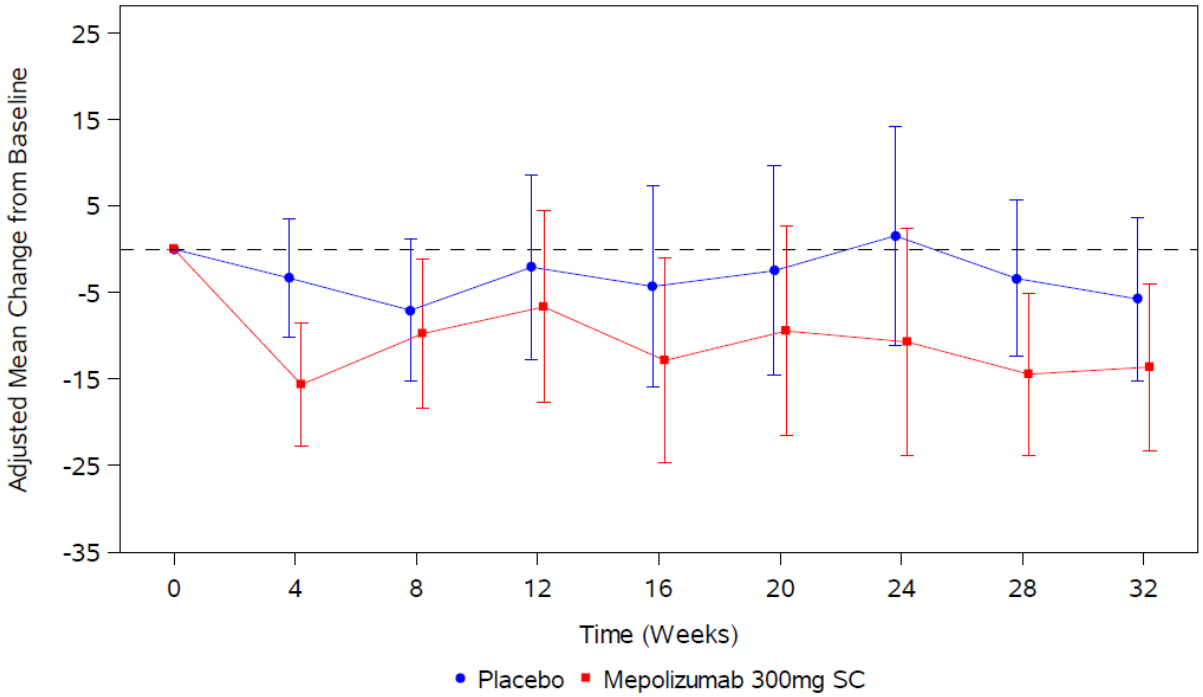

Abbildung 4-22: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.16)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 4 bis Woche 32 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline bezüglich der Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm und in Woche 24 der Kontrollarm sich diesbezüglich verschlechtert.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	31	30

Studie	**Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Mittelwert	40.9	53.1
	SD	35.34	31.46
	Median	30.0	55.0
	Min/Max	0 / 100	0 / 100
	Woche 32		
	n	21	20
	Mittelwert	30.8	30.9
	SD	29.30	32.00
	Median	30.0	20.0
	Min/Max	0 / 99	0 / 100
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	29	28
	n [2]	18	19
	LS Mean (SE)	38.66 (6.743)	31.15 (6.659)
	Veränderung LS Mean (SE)	-5.87 (6.743)	-13.38 (6.659)
	Differenz	-7.51	
	95% Konfidenzintervall	(-26.90, 11.89)	
	p-Wert	0.438	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.25 (-0.90, 0.39)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 3.4;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.140)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 32.

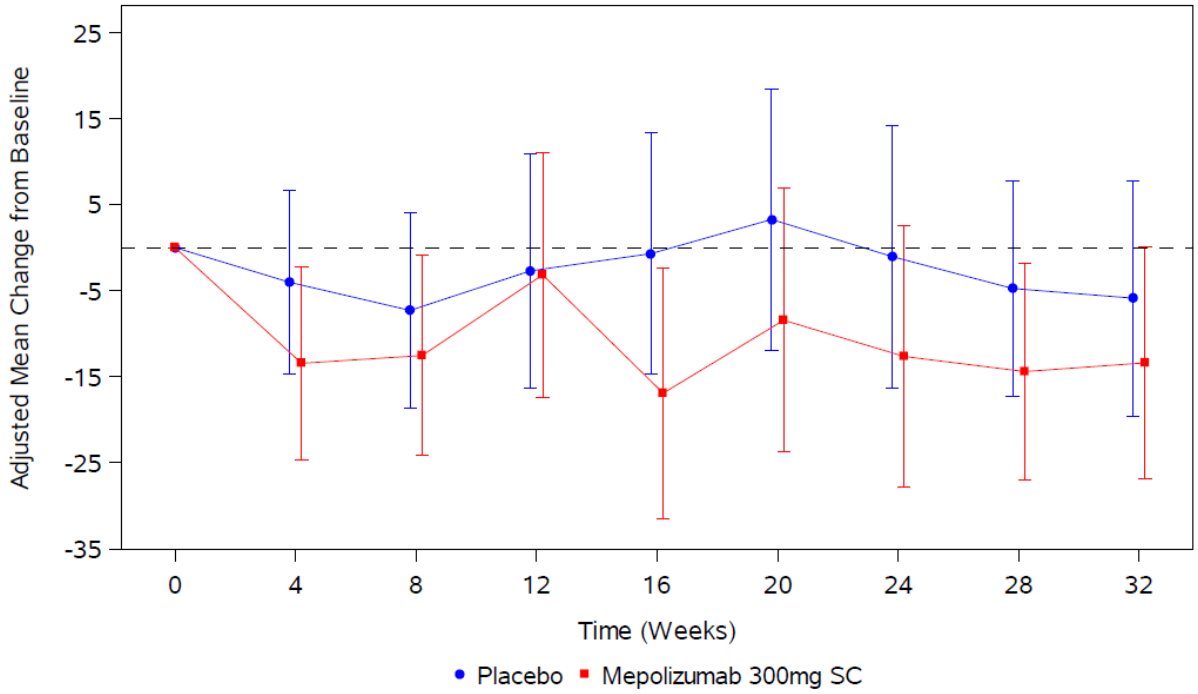

Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.17)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 4 bis Woche 32 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline bezüglich der Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm und in Woche 20 der Kontrollarm sich diesbezüglich verschlechtert.

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
	Baseline		
	n	54	54
	Mittelwert	40.4	46.3
	SD	28.61	30.49
	Median	40.0	50.0
	Min/Max	0 / 100	0 / 100
	Woche 32		
	n	41	42
	Mittelwert	36.1	22.9
	SD	29.49	25.88
	Median	30.0	10.0
	Min/Max	0 / 90	0 / 90
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	52	51
	n [2]	41	42
	LS Mean (SE)	38.50 (3.461)	21.91 (3.473)
	Veränderung LS Mean (SE)	-3.61 (3.461)	-20.20 (3.473)
	Differenz	-16.59	
	95% Konfidenzintervall	(-26.39, -6.80)	
	p-Wert	0.001	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.74 (-1.18, -0.29)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie	

Studie	Ergebnisse für Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 3.4;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.147)		

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Veränderung WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 32.

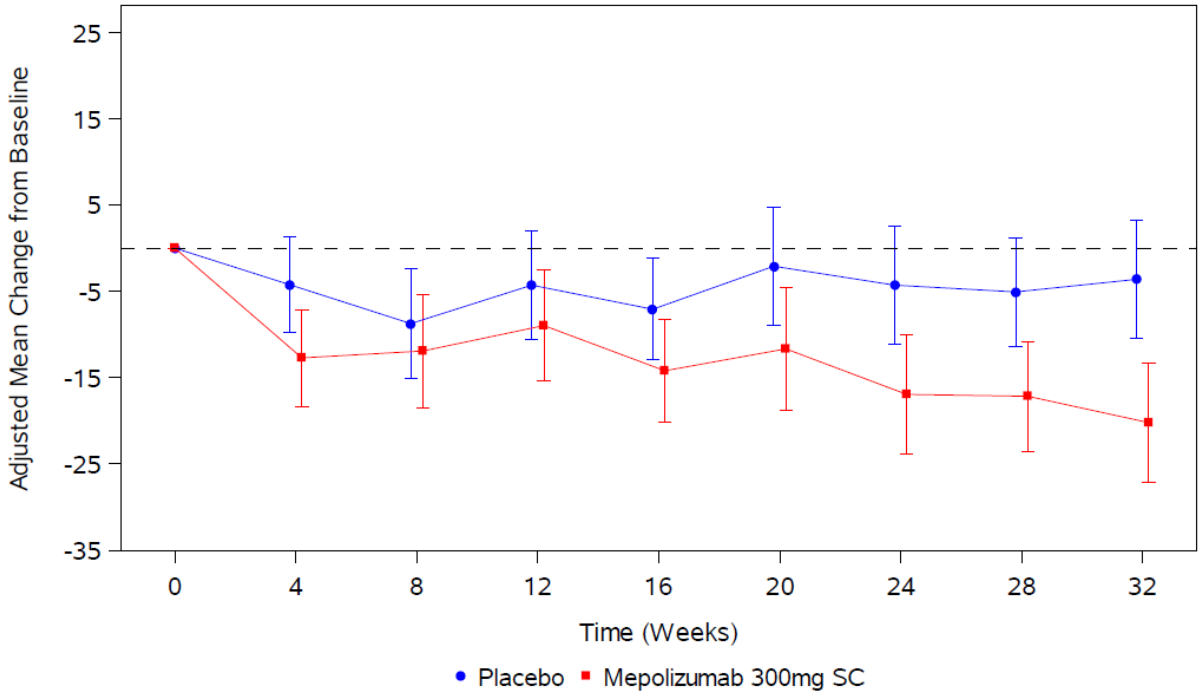

Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([39]GSK, 2021, Abbildung 90.18)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 4 bis Woche 32 zeigt die mittlere Veränderung im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline bezüglich der Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit, wobei dieser Effekt im Mepolizumab-Arm stärker ausgeprägt ist als im Kontrollarm.

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 (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkte zu Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
200622	Unerwünschte Ereignisse 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 abnormaler 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. UEs konnten das Auftreten neuer Erkrankungen und die Exazerbation bereits bestehender Erkrankungen umfassen. 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. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA kodiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) 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:

- 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 speziellem 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 unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind im Folgenden aufgeführt: Systemische Reaktionen, 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 und PT wegen zu weniger Ereignisse)
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (keine Darstellung nach SOC und 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 4-76: 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**	**Ver**zerrungspotenzial Endpunkt
200622	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie 200622 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte, 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 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**SAF**	
		N=54	**N=54**
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	47 (87%)	48 (89%)
	Odds Ratio	1.19	
	95% Konfidenzintervall	(0.32, 4.63)	
	Relatives Risiko	1.02	
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.87, 1.20)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0.02	
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.11, 0.15)	
	p-Wert [2]	>0.999	
statistische Methodik		[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [2] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Informationen dargestellt als Anzahl der Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patienten in der Subgruppe.	
Quelle: ([40]GSK, 2021, Tabelle 100.1)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**				
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**			
Population	**SAF**				
	N=54	**N=54**			
SOC **PT**	**n (%) [1]**	**n (%) [1]**	**OR (95% KI)** **p-Wert [3]**	**RR (95% KI)** **[2]**	**ARR (95% KI)** **[2]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	28 (52)	37 (69)	2.02 (0.86, 4.78) 0.115	1.32 (0.96, 1.89)	0.17 (-0.02, 0.35)
Bronchitis	10 (19)	8 (15)	0.77 (0.24, 2.39) 0.797	0.80 (0.31, 2.02)	-0.04 (-0.19, 0.11)
Nasopharyngitis	7 (13)	7 (13)	1.00 (0.28, 3.63) >0.999	1.00 (0.31, 3.21)	0.00 (-0.14, 0.14)
Rhinitis	6 (11)	5 (9)	0.82 (0.18, 3.46) >0.999	0.83 (0.25, 2.88)	-0.02 (-0.15, 0.11)
Infektion der oberen Atemwege	2 (4)	8 (15)	4.52 (0.83, 45.26) 0.093	4.00 (0.97, 33.35)	0.11 (0.00, 0.24)
Gastrointestinale Störungen	16 (30)	17 (31)	1.09 (0.44, 2.69) >0.999	1.06 (0.59, 2.02)	0.02 (-0.16, 0.20)
Durchfall	7 (13)	5 (9)	0.69 (0.16, 2.72) 0.761	0.71 (0.22, 2.14)	-0.04 (-0.17, 0.09)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (28)	18 (33)	1.30 (0.53, 3.22) 0.676	1.20 (0.66, 2.24)	0.06 (-0.12, 0.23)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (26)	18 (33)	1.43 (0.57, 3.58) 0.528	1.29 (0.69, 2.55)	0.07 (-0.10, 0.25)
Schmerzen in den Extremitäten	2 (4)	6 (11)	3.25 (0.54, 34.08) 0.270	3.00 (0.66, 33.34)	0.07 (-0.03, 0.20)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinum	19 (35)	13 (24)	0.58 (0.23, 1.46) 0.292	0.68 (0.33, 1.25)	-0.11 (-0.28, 0.07)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (24)	17 (31)	1.45 (0.57, 3.72) 0.520	1.31 (0.68, 2.68)	0.07 (-0.10, 0.25)
Kopfschmerzen	7 (13)	7 (13)	1.00 (0.28, 3.63) >0.999	1.00 (0.31, 3.21)	0.00 (-0.14, 0.14)

Studie	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**				
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**	**OR (95% KI) p-Wert [3]**	**RR (95% KI) [2]**	**ARR (95% KI) [2]**
Population	**SAF**				
	N=54	**N=54**			
SOC PT	**n (%) [1]**	**n (%) [1]**			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	16 (30)	13 (24)	0.75 (0.29, 1.93) 0.665	0.81 (0.39, 1.57)	-0.06 (-0.23, 0.12)
Pruritus	7 (13)	4 (7)	0.54 (0.11, 2.29) 0.526	0.57 (0.11, 1.84)	-0.06 (-0.18, 0.07)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (7)	9 (17)	2.50 (0.64, 11.79) 0.236	2.25 (0.75, 14.59)	0.09 (-0.04, 0.23)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (6)	6 (11)	2.13 (0.42, 13.77) 0.489	2.00 (0.51, 14.85)	0.06 (-0.06, 0.18)
Statistische Methodik	[1] Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Exakte unbedingte KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik. [3] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Umfasst alle SOC und PT, die die angegebenen Kriterien in jedem Behandlungsarm erfüllen. Wenn die SOC die Kriterien erfüllt, aber keiner der zugehörigen PT die Kriterien erfüllt, wird nur die SOC angezeigt.				
Quelle: ([40]GSK, 2021, Tabelle 100.3)					

Die Studie 200622 zeigt für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

4.3.1.3.1.4.1.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) – RCT

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 4-79: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**SAF**	
		N=54	**N=54**
	Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	8 (15%)	9 (17%)
	Odds Ratio	1.15	
	95% Konfidenzintervall	(0.36, 3.76)	
	Relatives Risiko	1.13	
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.45, 3.22)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0.02	
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.13, 0.16)	
	p-Wert [2]	>0.999	
statistische Methodik		[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [2] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Informationen dargestellt als Anzahl der Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patienten in der Subgruppe.	
Quelle: ([40]GSK, 2021, Tabelle 100.8)			

Die Studie 200622 zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Auf die Darstellung der SUEs nach SOC und PT wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen verzichtet (Kein Ereignis trat bei ≥5% der Patienten oder bei ≥10 und ≥1% der Patienten auf).

4.3.1.3.1.4.1.3 Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – RCT

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 4-80: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**SAF**	
		N=54	**N=54**
	Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation, das zu einem Studienabbruch führte, n (%)	1 (2%)	1 (2%)
	Odds Ratio	1.00	
	95% Konfidenzintervall	(0.01, 79.96)	
	Relatives Risiko	1.00	
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.03, 33.34)	
	Absolute Risikoreduktion (%)	0.00	
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.09, 0.09)	
	p-Wert [2]	>0.999	
statistische Methodik		[1] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [2] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Hinweis: Informationen dargestellt als Anzahl der Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patienten in der Subgruppe.	
Quelle: ([40]GSK, 2021, Tabelle 100.6)			

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT**	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
Population	**SAF**	
	N=54	**N=54**
Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation, das zu einem Studienabbruch führte, n (%)	1 (2%)*	1 (2%)
PT	**n [1]**	**n [1]**
T-Zell Lymphom	1	0
Hypereosinophiles Syndrom	0	1
Pneumonie	0	1
Atemstillstand	0	1
Septischer Schock	0	1

[1] Ereignisse nach PT werden pro Patient nur einmal gezählt

* Ein weiterer Patient hatte ein schwerwiegendes UE (Bösartige Neubildung an der Lunge), das vor seiner Aufnahme in die Studie aufgetreten ist, aber erst nach Beginn der Behandlung zum Beenden der Studienteilnahme geführt hat.

Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 4.11, 4.12)

Die Studie 200622 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für 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**				
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**			
Population	**SAF**				
	N=54	**N=54**	**OR (95% KI) p-Wert [10]**	**RR (95% KI) [9]**	**ARR (95% KI) [9]**
SOC PT	**n (%) [1]**	**n (%) [1]**			
Systemische Reaktionen [2]	0	1 (2)	∞ (0.05, ∞) >0.999	∞ (0.07, ∞)	0.02 (-0.05, 0.10)
Anaphylaxie [3]	0	0			
Allergie (Typ I Überempfindlich-keitsreaktion)	0	0			
Andere Reaktionen	0	1 (2)	∞ (0.05, ∞) >0.999	∞ (0.07, ∞)	0.02 (-0.05, 0.10)
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle [4]	2 (4)	4 (7)	2.08 (0.28, 23.80) 0.678	2.00 (0.36, 14.98)	0.04 (-0.07, 0.15)
Alle Infektionen [5]	28 (52)	37 (69)	2.02 (0.86, 4.78) 0.115	1.32 (0.96, 1.89)	0.17 (-0.02, 0.35)
Schwerwiegende Infektionen	0	7 (13)	∞ (2.02, ∞) 0.013	∞ (1.66, ∞)	0.13 (0.05, 0.25)
Potenziell opportunistische Infektionen [6]	4 (7)	3 (6)	0.74 (0.10, 4.60) >0.999	0.75 (0.10, 3.39)	-0.02 (-0.13, 0.09)
Neoplasien [5]	2 (4)	0	0.00 (0.00, 3.46) 0.495	0.00 (0.00, 2.67)	-0.04 (-0.13, 0.03)
Maligne Erkrankungen [7]	1 (2)	0	0.00 (0.00, 19.00) >0.999	0.00 (0.00, 14.59)	-0.02 (-0.10, 0.05)
Herzerkrankungen [5]	2 (4)	4 (7)	2.08 (0.28, 23.80) 0.678	2.00 (0.36, 14.98)	0.04 (-0.07, 0.15)

Studie	**Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT**				
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**			
Population	**SAF**				
	N=54	**N=54**	**OR (95% KI) p-Wert [10]**	**RR (95% KI) [9]**	**ARR (95% KI) [9]**
SOC PT	**n (%) [1]**	**n (%) [1]**			
Schwerwiegende Herzerkrankungen	1 (2)	1 (2)	1.00 (0.01, 79.96) >0.999	1.00 (0.03, 33.34)	0.00 (-0.09, 0.09)
Schwerwiegende kardiale, vaskuläre und thromboembolische (CVT) Ereignisse [7]	2 (4)	2 (4)	1.00 (0.07, 14.28) >0.999	1.00 (0.07, 14.85)	0.00 (-0.10, 0.10)
Schwerwiegende ischämische Ereignisse [8]	0	0			
Statistische Methodik	[1] Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Vom Prüfer im eCRF identifiziert, der für die Erfassung von Daten zu systemischen Reaktionen vorgesehen ist. [3] Vom Prüfer als systemische Reaktionen eingestuft, die die Anaphylaxiekriterien nach Sampson erfüllen. [4] Vom Prüfer im eCRF identifiziert, der für die Erfassung von Daten über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle vorgesehen ist. [5] Infektionen aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Neoplasien aus der SOC Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen); Herzerkrankungen aus der SOC Herzerkrankungen. [6] Identifiziert auf der Grundlage einer veröffentlichten Liste von Erregern und/oder Präsentationen spezifischer Erreger, die als potenziell opportunistische Infektionen im Rahmen einer Biologika-Therapie zu betrachten sind ([41]Winthrop, et al., 2015). [7] Identifiziert anhand von vordefinierten standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQs). [8] Teilmenge der schwerwiegenden CVT Ereignisse, die anhand von vordefinierten standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQs) identifiziert wurden. [9] Score-Methode. [10] 2-seitiger Fisher's Exact Test.				
Quelle: ([40]GSK, 2021, Tabelle 100.13)					

Die Studie 200622 zeigt für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Mepolizumab für „Schwerwiegende Infektionen“. Für alle anderen Endpunkte zu „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Die in der Mepolizumab Gruppe aufgetretenen schwerwiegenden Infektionen setzten sich zusammen aus: septischer Schock, Bronchitis, infektiöse Bursitis, Divertikulitis, Erysipel, Leberabszess und Zahninfektion. Keine der Infektionen wurde vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingestuft.

Bei 5 der 7 Patienten wurden existierende Konditionen oder Vorkommnisse während der Studie festgestellt, die wahrscheinlich zur Entwicklung der Infektionen beigetragen haben:

- ein Patient mit septischem Schock hatte im Vorfeld einen schweren HES-Schub, der schließlich zur Hospitalisierung und zum Tod führte.
- ein Patient mit Divertikulitis hatte eine Vorgeschichte von Divertikulose
- ein Patient mit Leberabszess hatte eine Vorgeschichte einer Duodenopankreatektomie/Kausch-Whipple-Operation
- ein Patient mit Erysipel und ein Patient mit Bursitis war gestürzt mit Verletzungen, die die jeweilige Infektion zur Folge hatten

Die zwei übrigen Patienten mit schwerwiegenden Infektionen (Bronchitis und Zahninfektion) haben sich in einem erwartbaren Zeitrahmen erholt. Mit Ausnahme des Patienten, der in Folge eines schweren HES-Schubs im Vorfeld an einem septischen Schock verstorben war, konnte die Behandlung mit Mepolizumab bei allen betroffenen Patienten fortgesetzt werden.

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

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

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe 4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend 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.
- 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

[16] unbesetzt

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 4-83: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt 200622	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**	**OCS-Gabe**	**Rasse**	**Gewicht**
HES-Schub	●	●	●	○	○	●	●	●
Zeit bis zum ersten HES-Schub	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Rate an HES-Schüben	○	○	○	○	●	n.d.	n.d.	n.d.
BFI	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
HES-DS	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Gesamtansprechen auf die Therapie	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere der Symptome	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
MSAS-SF	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
PROMIS	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
SF-36	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
WPAI	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UEs	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.
n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

Für posthoc durchgeführte Subgruppenanalysen:
Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre
Geschlecht: männlich vs weiblich
Region: Europa vs Rest der Welt
Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre (2.76 ist der Median in der ITT-Population)
Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L

Für a priori geplante Subgruppenanalysen:
Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre
Geschlecht: männlich vs weiblich
Region: USA vs Argentinien, Mexiko und Brasilien vs Rest der Welt
Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.9 vs ≥0.9 - <1.5 vs ≥1.5 - <2.2 vs ≥2.2 10^9/L
OCS-Gabe: 0-≤20 mg/Tag vs >20 mg/Tag
Rasse: Kaukasisch vs Afro-Amerikanisch / afrikanische Abstammung vs Asiatisch vs Andere
Gewicht: ≤70 kg vs >70 kg - ≤85 kg vs >85 kg

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 durchgeführten wurden, dargestellt.

Für den primären Endpunkt (Anteil der Patienten mit HES-Schub während der 32-wöchigen Behandlungsphase) wurde eine separate explorative Analyse innerhalb der Subgruppen durchgeführt, die nach Alter, Geschlecht, Ethnie, Region, Gewicht, OCS-Dosis zu Baseline und Eosinophilen zu Baseline definiert wurden. Außerdem wurde die Rate an HES-Schüben innerhalb der Subgruppe Eosinophile zu Baseline untersucht.

Tabelle 4-84: Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
Population		**ITT**	
	N	**54**	**54**
Alter: 12-<18			
	n	3	1
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	2 (67)	0
	Odds Ratio (95% KI)	NB	
Alter: 18-64			
	n	41	49
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	23 (56)	13 (27)
	Odds Ratio (95% KI)	0.26 (0.11, 0.65)	
Alter: ≥65			
	n	10	4
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	5 (50)	2 (50)
	Odds Ratio (95% KI)	3.05 (0.05, 205.71)	
Geschlecht: weiblich			
	n	27	30
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	17 (63)	6 (20)
	Odds Ratio (95% KI)	0.10 (0.02, 0.41)	
Geschlecht: männlich			
	n	27	24
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	13 (48)	9 (38)
	Odds Ratio (95% KI)	0.64 (0.20,2.09)	
Rasse: Kaukasisch			
	n	48	52
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	27 (56)	15 (29)
	Odds Ratio (95% KI)	0.29 (0.12, 0.67)	

Studie	Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
Rasse: Afro-Amerikanisch / afrikanische Abstammung			
	n	2	0
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	2 (100)	0
	Odds Ratio (95% KI)	NB	
Rasse: Asiatisch			
	n	2	1
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	0	0
	Odds Ratio (95% KI)	NB	
Rasse: Andere			
	n	2	1
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	1 (50)	0
	Odds Ratio (95% KI)	NB	
Region: USA			
	n	8	7
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	5 (63)	2 (29)
	Odds Ratio (95% KI)	0.12 (0.01, 1.90)	
Region: Argentinien, Mexiko und Brasilien			
	n	8	8
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	3 (38)	3 (38)
	Odds Ratio (95% KI)	0.39 (0.03, 5.74)	
Region: Rest der Welt [1]			
	n	38	39
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	22 (58)	10 (26)
	Odds Ratio (95% KI)	0.25 (0.10, 0.66)	
Gewicht: ≤70 kg			
	n	27	22
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	16 (59)	6 (27)
	Odds Ratio (95% KI)	0.24 (0.07,0.85)	

Studie	Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
Gewicht: >70 kg - ≤85 kg			
	n	16	20
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	9 (56)	6 (30)
	Odds Ratio (95% KI)	0.25 (0.06,1.13)	
Gewicht: >85 kg			
	n	11	12
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	5 (45)	3 (25)
	Odds Ratio (95% KI)	0.38 (0.05, 3.07)	
OCS-Gabe: 0-≤20 mg/Tag			
	n	53	49
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	29 (55)	13 (27)
	Odds Ratio (95% KI)	0.29 (0.13, 0.68)	
OCS-Gabe: >20 mg/Tag			
	n	1	5
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	1 (100)	2 (40)
	Odds Ratio (95% KI)	NB	
Eosinophile <0.9 10^9/L			
	n	15	11
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	11 (73)	5 (45)
	Odds Ratio (95% KI)	0.11 (0.01,1.01)	
Eosinophile ≥0.9 10^9/L - <1.5 10^9/L			
	n	15	15
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	5 (33)	5 (33)
	Odds Ratio (95% KI)	0.89 (0.18,4.42)	
Eosinophile ≥1.5 10^9/L - <2.2 10^9/L			
	n	12	13
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	7 (58)	2 (15)
	Odds Ratio (95% KI)	0.13 (0.02,0.91)	

Studie	Ergebnis der a priori geplanten Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
Eosinophile ≥2.2 10^9/L			
	n	12	15
	Patienten mit >1 HES-Schub oder vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	7 (58)	3 (20)
	Odds Ratio (95% KI)	0.16 (0.03,0.98)	
	statistische Methodik	[1] Rest der Welt umfasst die folgenden Länder: Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Polen, Russland, Rumänien, Spanien und das Vereinigte Königreich. Logistische Regression mit den Kovariaten OCS zu Baseline und Region	
NB=nicht berechnet Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 22, 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.59)			

In der Studie 200622 zeigte sich in den a priori geplanten Subgruppenanalysen für Anteil der Patienten mit HES-Schub während der 32-wöchigen Behandlungsphase keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Mepolizumab über alle geprüften Subgruppen hin.

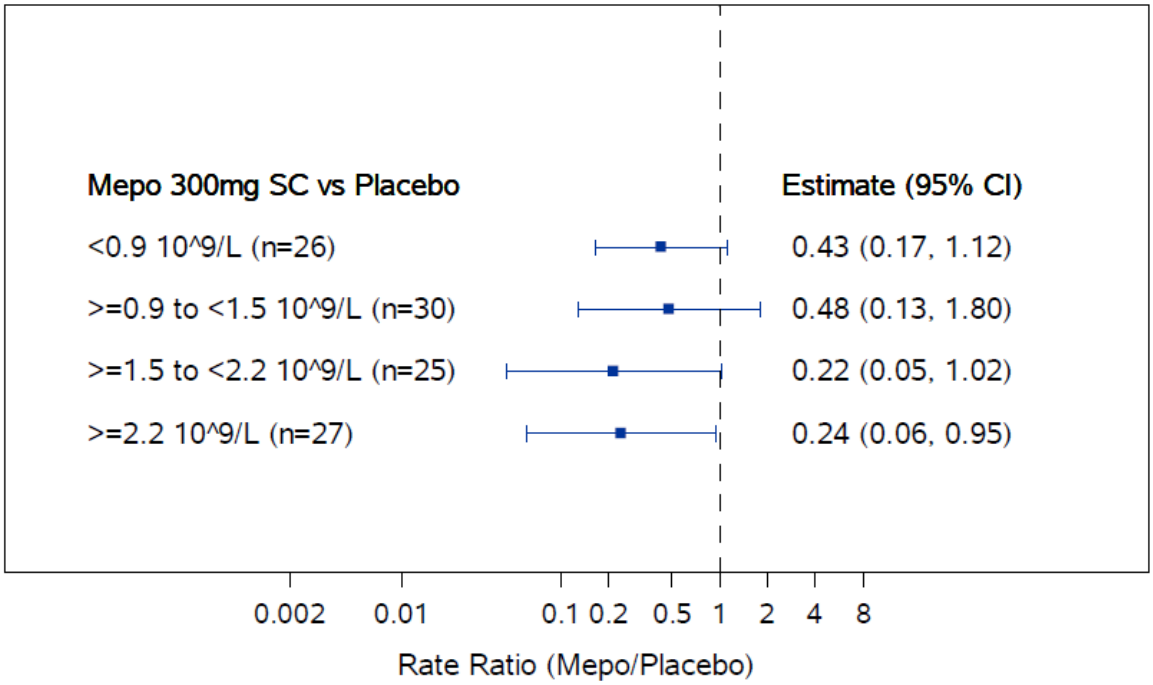

Abbildung 4-25: Rate an HES-Schüben nach Eosinophilen zu Baseline. RR abgeleitet aus negativer binomialer Regression mit Kovariate OCS zu Baseline (Quelle: (3GSK, 2020, Abbildung 2.27)

In der Studie 200622 zeigte sich bei der a priori geplanten Subgruppenanalyse für die Rate an HES-Schüben nach Eosinophilen zu Baseline keine Auffälligkeiten. Die Effekte deuten auf eine konsistente Wirksamkeit von Mepolizumab über alle geprüften Subgruppenkategorien 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 Anteil der Patienten mit einem HES-Schub – RCT

Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der Patienten mit einem HES-Schub (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Anteil der Patienten mit einem HES-Schub	p=0.562	p=0.055	p=0.364	p=0.150	p=0.136
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben					
Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt				Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L	
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.8)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einem HES-Schub" in der Studie 200622 kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 20-32) – RCT

Tabelle 4-86: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil Patienten mit einem HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Woche 20-32) (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Anteil Patienten mit einem HES-Schub (Woche 20-32)	p=0.125	p=0.540	p=0.852	p=0.343	p=0.609
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt				Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L	
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.24)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil Patienten mit einem HES-Schub (Woche 20-32)" in der Studie 200622 kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum ersten HES-Schub – RCT

Tabelle 4-87: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum ersten HES-Schub (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Zeit bis zum ersten HES-Schub	p=0.884	**p=0.033**	p=0.187	p=0.204	p=0.266
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt				Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L	
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.16)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten HES-Schub" in der Studie 200622 ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Geschlecht". Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Zeit bis zum ersten HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Zeit bis zum ersten HES-Schub aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Geschlecht: weiblich			
	n	27	30
	Patienten mit HES-Schub, n (%)	16 (59)	6 (20)
	Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	1 (4)	0
	Patienten ohne HES-Schub, die die Studie beendet haben, n (%)	10 (37)	24 (80)
	Hazard Ratio	0.13	
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.04, 0.40)	
	p-Wert [2]	<0.001	
Geschlecht: männlich			
	n	27	24
	Patienten mit HES-Schub, n (%)	12 (44)	8 (33)
	Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch, n (%)	1 (4)	1 (4)
	Patienten ohne HES-Schub, die die Studie beendet haben, n (%)	14 (52)	15 (63)
	Hazard Ratio	0.74	
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.29, 1.87)	
	p-Wert [2]	0.522	
	statistische Methodik	[1] Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline und Region [2] Wald-Chi-Quadrat Test Hazard Ratio <1 bedeutet ein geringeres Risiko eines HES-Schubs mit Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.12)			

In der Studie 200622 zeigt sich für die Subgruppe „weiblich“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mepolizumab – die gleiche Effektrichtung wie in der Gesamtpopulation. Die Subgruppe „männlich“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen zu Rate an HES-Schüben – RCT

Tabelle 4-89: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Rate an HES-Schüben (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Rate an HES-Schüben	p=0.267	p=0.064	p=0.338	p=0.170	p=0.253
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt			Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L		
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.31)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Rate an HES-Schüben" in der Studie 200622 kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen zu Veränderung des Gesamt-BFI Scores – RCT

Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des Gesamt-BFI Scores (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Veränderung des Gesamt-BFI Scores	p=0.150	p=0.984	p=0.474	p=0.052	**p=0.020**
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt			Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L		
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.55)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung des Gesamt-BFI Scores" in der Studie 200622 ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Eosinophile im Blut". Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Veränderung des Gesamt-BFI Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Veränderung des Gesamt-BFI Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L			
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	28	26
	n [2]	25	19
	LS Mean (SE)	3.09 (0.493)	3.51 (0.527)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.73 (0.404)	-0.88 (0.439)
	Differenz	-0.15	
	95% Konfidenzintervall	(-1.35, 1.05)	
	p-Wert	0.805	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.07 (-0.67, 0.52)	
Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L			
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	21	24
	n [2]	11	17
	LS Mean (SE)	NBB	NBB
	Veränderung LS Mean (SE)	NBB	NBB
	Differenz	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB (NBB, NBB)	
	p-Wert	NBB	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	NBB	
	statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM separat für jede Untergruppe mit den Kovariaten Behandlungsgruppe und Visite sowie einem Interaktionsterm für Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt.	

	Die Schätzwerte des LS Mean sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 0 = keine Müdigkeit/stört nicht bis 10 = so schlimm, wie Sie es sich vorstellen können/stört vollständig.
NBB=nicht berechenbar Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.54)	

In der Studie 200622 zeigen sich für die Subgruppen „Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L“ und „Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L“ keine statistisch signifikanten Effekte, wie auch in der Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.2.6 Subgruppenanalysen zu Veränderung des BFI Item 3 – RCT

Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des BFI Item 3 (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Veränderung des BFI Item 3	p=0.461	p=0.105	p=0.340	p=0.406	p=0.774
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben					
Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt				Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L	
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.38)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung des BFI Item 3” in der Studie 200622 kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.7 Subgruppenanalysen zu Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) – RCT

Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome)	p=0.420	**p=0.018**	p=0.464	p=0.242	p=0.191
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben					
Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt				Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L	
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.46)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome)" in der Studie 200622 ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Geschlecht". Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht" für Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht" für Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Geschlecht: weiblich			
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	27	30
	n [2]	25	28
	LS Mean (SE)	3.83 (0.399)	2.86 (0.375)
	Veränderung LS Mean (SE)	-0.64 (0.399)	-1.61 (0.375)
	Differenz	-0.97	
	95% Konfidenzintervall	(-2.08, 0.14)	

	p-Wert	0.086	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.48 (-1.03, 0.07)	
Geschlecht: männlich			
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	27	24
	n [2]	22	22
	LS Mean (SE)	2.78 (0.334)	2.53 (0.341)
	Veränderung LS Mean (SE)	-1.48 (0.334)	-1.73 (0.341)
	Differenz	-0.25	
	95% Konfidenzintervall	(-1.23, 0.73)	
	p-Wert	0.608	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.15 (-0.75, 0.44)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen bestimmten Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM separat für jede Untergruppe mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie den Interaktionstermen für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.42)			

In der Studie 200622 zeigen sich für die Subgruppen „weiblich“ und „männlich“, wie auch für die Gesamtpopulation, keine statistisch signifikanten Effekte.

4.3.1.3.2.2.8 Subgruppenanalysen zu Gesamtansprechen auf die Therapie – RCT

Tabelle 4-95: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Gesamtansprechen auf die Therapie (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Gesamtansprechen auf die Therapie					
Durch den Arzt beurteilt	p=0.081	p=0.639	**p<0.001**	p=0.360	**p<0.001**
Durch den Patienten beurteilt	p=0.749	p=0.199	**p<0.001**	p=0.352	**p<0.001**
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L					
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.62, 90.69)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Gesamtansprechen auf die Therapie" in der Studie 200622 ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Region" und „Eosinophile im Blut" für die Operationalisierungen „Durch den Arzt beurteilt" und „Durch den Patienten beurteilt". Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region" für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Arzt beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region" für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Arzt beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Region: Europa			
	n	33	31
	signifikante Verbesserung, n (%)	3 (9)	14 (45)
	moderate Verbesserung, n (%)	4 (12)	3 (10)
	leichte Verbesserung, n (%)	4 (12)	4 (13)
	keine Veränderung, n (%)	9 (27)	6 (19)

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Arzt beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	leichte Verschlechterung, n (%)	4 (12)	1 (3)
	moderate Verschlechterung, n (%)	0	1 (3)
	signifikante Verschlechterung, n (%)	9 (27)	2 (6)
	Odds Ratio [1]	0.20	
	95% Konfidenzintervall	(0.08, 0.52)	
	p-Wert	<0.001	
Region: Rest der Welt			
	n	21	23
	signifikante Verbesserung, n (%)	0	4 (17)
	moderate Verbesserung, n (%)	4 (19)	0
	leichte Verbesserung, n (%)	7 (33)	3 (13)
	keine Veränderung, n (%)	3 (14)	1 (4)
	leichte Verschlechterung, n (%)	2 (10)	2 (9)
	moderate Verschlechterung, n (%)	0	2 (9)
	signifikante Verschlechterung, n (%)	5 (24)	11 (48)
	Odds Ratio [1]	2.09	
	95% Konfidenzintervall	(0.70, 6.30)	
	p-Wert	0.188	
	statistische Methodik	[1] Ordinale logistische Regressionsanalyse, adjustiert für OCS-Dosis zu Baseline. Ein Odds Ratio <1 bedeutet eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen niedrigeren Score (günstigeres Ansprechen) unter Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle. Hinweis: Patienten mit fehlendem Ansprechen in Woche 32 wird der größte (d. h. schlechtester) Wert aller Patienten zugeordnet.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.59)			

In der Studie 200622 zeigt sich bezüglich der Beurteilung durch den Arzt für die Subgruppe „Europa“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mepolizumab, wobei die Effektrichtung der Gesamtpopulation entgegengesetzt ausgerichtet ist. Die Subgruppe „Rest der Welt“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Woche 32

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Region: Europa			
	n	33	31
	signifikante Verbesserung, n (%)	6 (18)	8 (26)
	moderate Verbesserung, n (%)	2 (6)	8 (26)
	leichte Verbesserung, n (%)	4 (12)	8 (26)
	keine Veränderung, n (%)	9 (27)	5 (16)
	leichte Verschlechterung, n (%)	3 (9)	0
	moderate Verschlechterung, n (%)	1 (3)	0
	signifikante Verschlechterung, n (%)	8 (24)	2 (6)
	Odds Ratio [1]	0.25	
	95% Konfidenzintervall	(0.10, 0.63)	
	p-Wert	0.003	
Region: Rest der Welt			
	n	21	23
	signifikante Verbesserung, n (%)	1 (5)	4 (17)
	moderate Verbesserung, n (%)	5 (24)	1 (4)
	leichte Verbesserung, n (%)	5 (24)	4 (17)
	keine Veränderung, n (%)	4 (19)	3 (13)
	leichte Verschlechterung, n (%)	1 (5)	1 (4)
	moderate Verschlechterung, n (%)	0	0
	signifikante Verschlechterung, n (%)	5 (24)	10 (43)
	Odds Ratio [1]	1.38	
	95% Konfidenzintervall	(0.47, 4.07)	
	p-Wert	0.562	
	statistische Methodik	[1] Ordinale logistische Regressionsanalyse, adjustiert für OCS-Dosis zu Baseline. Ein Odds Ratio <1 bedeutet eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen niedrigeren Score	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	(günstigeres Ansprechen) unter Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle. Hinweis: Patienten mit fehlendem Ansprechen in Woche 32 wird der größte (d. h. schlechtester) Wert aller Patienten zugeordnet.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.66)		

In der Studie 200622 zeigt sich bezüglich der Beurteilung durch den Patienten für die Subgruppe „Europa“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mepolizumab, wobei die Effektrichtung der Gesamtpopulation entgegengesetzt ausgerichtet ist. Die Subgruppe „Rest der Welt“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Arzt beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Arzt beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L			
	n	30	26
	signifikante Verbesserung, n (%)	1 (3)	5 (19)
	moderate Verbesserung, n (%)	4 (13)	2 (8)
	leichte Verbesserung, n (%)	10 (33)	3 (12)
	keine Veränderung, n (%)	8 (27)	5 (19)
	leichte Verschlechterung, n (%)	3 (10)	2 (8)
	moderate Verschlechterung, n (%)	0	1 (4)
	signifikante Verschlechterung, n (%)	4 (13)	8 (31)
	Odds Ratio [1]	1.35	
	95% Konfidenzintervall	(0.52, 3.48)	
	p-Wert	0.537	

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Arzt beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L			
	n	24	28
	signifikante Verbesserung, n (%)	2 (8)	13 (46)
	moderate Verbesserung, n (%)	4 (17)	1 (4)
	leichte Verbesserung, n (%)	1 (4)	4 (14)
	keine Veränderung, n (%)	4 (17)	2 (7)
	leichte Verschlechterung, n (%)	3 (13)	1 (4)
	moderate Verschlechterung, n (%)	0	2 (7)
	signifikante Verschlechterung, n (%)	10 (42)	5 (18)
	Odds Ratio [1]	0.21	
	95% Konfidenzintervall	(0.07, 0.62)	
	p-Wert	0.005	
	statistische Methodik	[1] Ordinale logistische Regressionsanalyse, adjustiert für OCS-Dosis zu Baseline und Region. Ein Odds Ratio <1 bedeutet eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen niedrigeren Score (günstigeres Ansprechen) unter Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle. Hinweis: Patienten mit fehlendem Ansprechen in Woche 32 wird der größte (d. h. schlechtester) Wert aller Patienten zugeordnet.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.61)			

In der Studie 200622 zeigt sich bezüglich der Beurteilung durch den Arzt für die Subgruppe „Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mepolizumab, wobei die Effektrichtung der Gesamtpopulation entgegengesetzt ausgerichtet ist. Die Subgruppe „Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L			
	n	30	26
	signifikante Verbesserung, n (%)	2 (7)	3 (12)
	moderate Verbesserung, n (%)	7 (23)	5 (19)
	leichte Verbesserung, n (%)	7 (23)	6 (23)
	keine Veränderung, n (%)	8 (27)	5 (19)
	leichte Verschlechterung, n (%)	3 (10)	0
	moderate Verschlechterung, n (%)	0	0
	signifikante Verschlechterung, n (%)	3 (10)	7 (27)
	Odds Ratio [1]	0.97	
	95% Konfidenzintervall	(0.38, 2.50)	
	p-Wert	0.946	
Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L			
	n	24	28
	signifikante Verbesserung, n (%)	5 (21)	9 (32)
	moderate Verbesserung, n (%)	0	4 (14)
	leichte Verbesserung, n (%)	2 (8)	6 (21)
	keine Veränderung, n (%)	5 (21)	3 (11)
	leichte Verschlechterung, n (%)	1 (4)	1 (4)
	moderate Verschlechterung, n (%)	1 (4)	0
	signifikante Verschlechterung, n (%)	10 (42)	5 (18)
	Odds Ratio [1]	0.28	
	95% Konfidenzintervall	(0.10, 0.80)	
	p-Wert	0.017	
	statistische Methodik	[1] Ordinale logistische Regressionsanalyse, adjustiert für OCS-Dosis zu Baseline und Region. Ein Odds Ratio >1 bedeutet eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen niedrigeren Score	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Gesamtansprechen auf die Therapie (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	(günstigeres Ansprechen) unter Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle. Hinweis: Patienten mit fehlendem Ansprechen in Woche 32 wird der größte (d. h. schlechtester) Wert aller Patienten zugeordnet.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.68)		

In der Studie 200622 zeigt sich bezüglich der Beurteilung durch den Patienten für die Subgruppe „Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mepolizumab, wobei die Effektrichtung der Gesamtpopulation entgegengesetzt ausgerichtet ist. Die Subgruppe „Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

4.3.1.3.2.2.9 Subgruppenanalysen zu Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) – RCT

Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt)	p=0.996	p=0.896	**p=0.004**	p=0.678	**p=0.037**
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt				Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L	
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.75)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt)” in der Studie 200622 ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppen Region und Eosinophile im Blut. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Region: Europa			
	n	33	31
	Verbesserung um 4 Punkte, n (%)	0	0
	Verbesserung um 3 Punkte, n (%)	1 (3)	6 (19)
	Verbesserung um 2 Punkte, n (%)	3 (9)	1 (3)
	Verbesserung um 1 Punkt, n (%)	8 (24)	11 (35)
	keine Veränderung, n (%)	8 (24)	5 (16)
	Verschlechterung um 1 Punkt, n (%)	3 (9)	6 (19)
	Verschlechterung um 2 Punkte, n (%)	2 (6)	0
	Verschlechterung um 3 Punkte, n (%)	0	0
	Verschlechterung um 4 Punkte, n (%)	8 (24)	2 (6)
	Odds Ratio [1]	0.36	
	95% Konfidenzintervall	(0.15, 0.90)	
	p-Wert	0.028	
Region: Rest der Welt			
	n	21	23
	Verbesserung um 4 Punkte, n (%)	0	0
	Verbesserung um 3 Punkte, n (%)	0	1 (4)
	Verbesserung um 2 Punkte, n (%)	2 (10)	0
	Verbesserung um 1 Punkt, n (%)	8 (38)	3 (13)
	keine Veränderung, n (%)	5 (24)	5 (22)
	Verschlechterung um 1 Punkt, n (%)	1 (5)	3 (13)
	Verschlechterung um 2 Punkte, n (%)	0	1 (4)
	Verschlechterung um 3 Punkte, n (%)	0	0
	Verschlechterung um 4 Punkte, n (%)	5 (24)	10 (43)
	Odds Ratio [1]	3.17	
	95% Konfidenzintervall	(1.02, 9.82)	
	p-Wert	0.045	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Region“ für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	statistische Methodik	[1] Ordinale logistische Regressionsanalyse, adjustiert für OCS-Dosis zu Baseline. Ein Odds Ratio <1 bedeutet eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen niedrigeren Score (günstigeres Ansprechen) unter Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle. Hinweis: Patienten mit fehlendem Ansprechen in Woche 32 wird der größte (d. h. schlechtester) Wert aller Patienten zugeordnet.
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.72)		

In der Studie 200622 zeigt sich bezüglich der Beurteilung durch den Patienten für die Subgruppe „Europa“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mepolizumab. Die Subgruppe „Rest der Welt“ weist einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Mepolizumab auf. Die Effektrichtung der Gesamtpopulation zeigt einen Behandlungsunterschied zuungunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**
	N	**54**	**54**
Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L		
	n	30	26
	Verbesserung um 4 Punkte, n (%)	0	0
	Verbesserung um 3 Punkte, n (%)	0	3 (12)
	Verbesserung um 2 Punkte, n (%)	5 (17)	1 (4)
	Verbesserung um 1 Punkt, n (%)	9 (30)	6 (23)
	keine Veränderung, n (%)	9 (30)	4 (15)
	Verschlechterung um 1 Punkt, n (%)	3 (10)	4 (15)
	Verschlechterung um 2 Punkte, n (%)	1 (3)	1 (4)
	Verschlechterung um 3 Punkte, n (%)	0	0
	Verschlechterung um 4 Punkte, n (%)	3 (10)	7 (27)

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Odds Ratio [1]	1.67	
	95% Konfidenzintervall	(0.64, 4.35)	
	p-Wert	0.291	
Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L			
	n	24	28
	Verbesserung um 4 Punkte, n (%)	0	0
	Verbesserung um 3 Punkte, n (%)	1 (4)	4 (14)
	Verbesserung um 2 Punkte, n (%)	0	0
	Verbesserung um 1 Punkt, n (%)	7 (29)	8 (29)
	keine Veränderung, n (%)	4 (17)	6 (21)
	Verschlechterung um 1 Punkt, n (%)	1 (4)	5 (18)
	Verschlechterung um 2 Punkte, n (%)	1 (4)	0
	Verschlechterung um 3 Punkte, n (%)	0	0
	Verschlechterung um 4 Punkte, n (%)	10 (42)	5 (18)
	Odds Ratio [1]	0.41	
	95% Konfidenzintervall	(0.15, 1.13)	
	p-Wert	0.084	
	statistische Methodik	[1] Ordinale logistische Regressionsanalyse, adjustiert für OCS-Dosis zu Baseline und Region. Ein Odds Ratio <1 bedeutet eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen niedrigeren Score (günstigeres Ansprechen) unter Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle. Hinweis: Patienten mit fehlendem Ansprechen in Woche 32 wird der größte (d. h. schlechtester) Wert aller Patienten zugeordnet.	
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.74)			

In der Studie 200622 zeigen sich bezüglich der Beurteilung durch den Patienten für die Subgruppen „Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L“ und „Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L“ keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, wie auch im Bezug zur Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.2.10 Subgruppenanalysen zu Veränderung der modifizierten MSAS-SF – RCT

Tabelle 4-103: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung der modifizierten MSAS-SF (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Veränderung der modifizierten MSAS-SF	p=0.272	p=0.245	p=0.145	p=0.804	p=0.678
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt				Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L	
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.82)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung der modifizierten MSAS-SF ” in der Studie 200622 kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.11 Subgruppenanalysen zu Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score – RCT

Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score	p=0.539	**p=0.018**	p=0.295	p=0.459	p=0.540
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt				Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L	
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.90)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score ” in der Studie 200622 ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Geschlecht“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Veränderung des PROMIS – Körperliche Funktion Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Geschlecht: weiblich			
	n	27	30
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	27	27
	n [2]	22	23
	LS Mean (SE)	3.51 (0.166)	3.87 (0.166)
	Veränderung LS Mean (SE)	0.26 (0.166)	0.63 (0.166)
	Differenz	0.36	
	95% Konfidenzintervall	(-0.11, 0.84)	
	p-Wert	0.128	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	0.46 (-0.14, 1.05)	
Geschlecht: männlich			
	n	27	24
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	24	24
	n [2]	19	19
	LS Mean (SE)	4.27 (0.117)	4.15 (0.117)
	Veränderung LS Mean (SE)	0.42 (0.117)	0.30 (0.117)
	Differenz	-0.12	
	95% Konfidenzintervall	(-0.46, 0.22)	
	p-Wert	0.496	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.22 (-0.86, 0.42)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE. Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM separat für jede Untergruppe mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline,	

	Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die Schätzwerte des LS Mean werden entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet. Skala 1 = Nicht möglich/unmöglich bis 5 = Überhaupt nicht/ohne Schwierigkeiten.
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.86)	

In der Studie 200622 zeigten sich für die Subgruppen „weiblich“ und „männlich“, wie auch in der Gesamtpopulation, keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

4.3.1.3.2.2.12 Subgruppenanalysen zu Veränderung des PROMIS – Schlaf Score – RCT

Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Veränderung des PROMIS – Schlaf Score (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Veränderung des PROMIS – Schlaf Score	p=0.439	p=0.935	p=0.394	p=0.888	p=0.342
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt				Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L	
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.98)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung des PROMIS – Schlaf Score” in der Studie 200622 kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.13 Subgruppenanalysen zu SF-36 Responder (PCS ≥5 Punkte) – RCT

Tabelle 4-107: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 Responder (PCS ≥5 Punkte) (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
SF-36 Responder (PCS ≥5 Punkte	p=0.496	p=0.634	p=0.626	p=0.688	p=0.808
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt				Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L	
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.107)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „SF-36 Responder (PCS ≥5 Punkte)" in der Studie 200622 kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.14 Subgruppenanalysen zu SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte) – RCT

Tabelle 4-108: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte) (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte	p=0.286	**p=0.019**	p=0.078	p=0.606	p=0.535
	p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt			Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L	
	Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.116)				

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte)" in der Studie 200622 ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Geschlecht". Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Geschlecht: weiblich			
	n	27	30
	Responder, n (%)	10 (37)	12 (40)
	Non-Responder	17 (63)	18 (60)
	Fehlende Antwort	2 (7)	1 (3)
	Odds Ratio [1]	1.26	
	95% Konfidenzintervall	(0.38, 4.19)	
	p-Wert	0.709	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.88	
	95% Konfidenzintervall	(0.26, 2.92)	
	Relatives Risiko	0.93	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.42, 1.85)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.03	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.29, 0.23)	
	p-Wert [4]	1.000	
Geschlecht: männlich			
	n	27	24
	Responder, n (%)	7 (26)	13 (54)
	Non-Responder	20 (74)	11 (46)
	Fehlende Antwort	2 (7)	3 (13)
	Odds Ratio [1]	0.08	
	95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.51)	
	p-Wert	0.007	
	Unadjustiertes Odds Ratio [2]	0.30	
	95% Konfidenzintervall [2]	(0.08, 1.11)	
	Relatives Risiko	0.48	
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.21, 1.01)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.28	
	95% Konfidenzintervall [3]	(-0.53, 0.00)	
	p-Wert [4]	0.049	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für SF-36 Responder (MCS ≥5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	statistische Methodik	[1] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach OCS-Dosis zu Baseline, Region und Baseline-Score. [2] Exakte Methode. [3] Exakte unbedingte KI, berechnet durch Umkehrung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik. [4] 2-seitiger Fisher's Exact Test. Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlender Antwort werden als Non-Responder kategorisiert. Hinweis: Odds Ratio und Relatives Risiko <1 und Absolute Risikoreduktion <0 weisen auf einen Vorteil von Mepolizumab gegenüber Kontrolle hin.
Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.112)		

In der Studie 200622 zeigt sich für die Subgruppe „männlich“ ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mepolizumab (auf Basis des Odds Ratio) – die gleiche wie die der Gesamtpopulation. Die Subgruppe „weiblich“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

4.3.1.3.2.2.15 Subgruppenanalysen zu WPAI – RCT

Tabelle 4-110: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu WPAI (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)	NBB	p=0.233	p=0.054	p=0.881	**p=0.023**
WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)	NBB	p=0.207	p=0.111	p=0.158	**p=0.046**
WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)	NBB	**p=0.043**	p=0.191	p=0.428	**p=0.020**
WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)	p=0.432	p=0.258	p=0.695	p=0.425	p=0.133
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L					
NBB=nicht berechenbar Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.132, 90.139, 90.146, 90.153)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)" sowie „WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)" in der Studie 200622 ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Eosinophile im Blut".

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)" in der Studie 200622 ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppen „Geschlecht" und „Eosinophile im Blut". Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L			
	n	30	26
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	16	14
	n [2]	14	10
	LS Mean (SE)	-6.09 (13.983)	43.34 (15.532)
	Veränderung LS Mean (SE)	-20.95 (14.006)	28.49 (15.537)
	Differenz	49.44	
	95% Konfidenzintervall	(4.72, 94.16)	
	p-Wert	0.033	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	0.93 (0.08, 1.79)	
Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L			
	n	24	28
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	13	14
	n [2]	4	9
	LS Mean (SE)	NBB	NBB
	Veränderung LS Mean (SE)	NBB	NBB
	Differenz	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	NBB	
	statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM separat für jede Untergruppe mit den	

	Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie den Interaktionstermen für Visite und Baseline und Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Schätzwerte des LS Mean werden entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.
NBB=nicht berechenbar Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.131)	

In der Studie 200622 zeigt sich für die Subgruppe „Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L“ ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Mepolizumab – die gleiche Effektrichtung wie die der Gesamtpopulation. Der Behandlungsunterschied für die Subgruppe „Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L“ ist nicht berechenbar.

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L			
	n	30	26
	n [1]	16	12
	n [2]	14	8
	LS Mean (SE)	NBB	NBB
	Veränderung LS Mean (SE)	NBB	NBB
	Differenz	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	NBB	
Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L			
	n	24	28
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	n [1]	9	13
	n [2]	3	8
	LS Mean (SE)	NBB	NBB
	Veränderung LS Mean (SE)	NBB	NBB
	Differenz	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	NBB	
	statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM separat für jede Untergruppe mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Region, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die Schätzwerte des LS Mean werden entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.	
NBB=nicht berechenbar Quelle: ([38]GSK, 2021, Tabelle 90.138)			

Die Behandlungsunterschiede für die Subgruppen „Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L“ und „Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L“ sind nicht berechenbar.

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	**Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32**		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
weiblich			
	n	27	30
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	14	14
	n [2]	8	10
	LS Mean (SE)	45.33 (11.773)	36.66 (11.028)
	Veränderung LS Mean (SE)	-14.23 (11.773)	-22.90 (11.028)
	Differenz	-8.67	
	95% Konfidenzintervall	(-42.98, 25.64)	
	p-Wert	0.603	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.24 (-1.17, 0.69)	
männlich			
	n	27	24
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	15	14
	n [2]	10	9
	LS Mean (SE)	32.33 (10.092)	11.74 (10.328)
	Veränderung LS Mean (SE)	0.81 (10.092)	-19.78 (10.328)
	Differenz	-20.59	
	95% Konfidenzintervall	(-54.38, 13.20)	
	p-Wert	0.196	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	-0.62 (-1.55, 0.30)	
	statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM separat für jede Untergruppe mit den	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32	
200622	**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die Schätzwerte des LS Mean werden entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.	
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 3.4;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.142)		

In der Studie 200622 zeigten sich für die Subgruppen „weiblich“ und „männlich“ keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede, wie auch in der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut“ für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 32		
200622		**Kontrolle**	**Mepolizumab**
	Population	**ITT**	
	N	**54**	**54**
Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L			
	n	30	26
	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	16	14
	n [2]	14	10
	LS Mean (SE)	30.23 (7.385)	47.82 (8.640)
	Veränderung LS Mean (SE)	-14.22 (7.385)	3.37 (8.640)
	Differenz	17.59	
	95% Konfidenzintervall	(-6.68, 41.86)	
	p-Wert	0.145	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	0.62 (-0.21, 1.45)	
Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L			
	n	24	28

	Veränderung zu Baseline in Woche 32		
	n [1]	9	13
	n [2]	3	8
	LS Mean (SE)	NBB	NBB
	Veränderung LS Mean (SE)	NBB	NBB
	Differenz	NBB	
	95% Konfidenzintervall	NBB	
	p-Wert	NBB	
	Hedges‘ g (95% KI) [3]	NBB	
	statistische Methodik	[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte. [2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt. [3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM separat für jede Untergruppe mit den Kovariaten Baselinewert, OCS-Dosis zu Baseline, Behandlungsgruppe und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe, durchgeführt. Die Schätzwerte des LS Mean werden entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.	

NBB=nicht berechenbar
Quelle: ([3]GSK, 2020, Tabelle 3.4;[38]GSK, 2021, Tabelle 90.145)

In der Studie 200622 zeigte sich für die Subgruppe „Eosinophile im Blut: <1.5 10^9/L“ kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied, wie auch in der Gesamtpopulation. Der Behandlungsunterschied für die Subgruppe „Eosinophile im Blut: ≥1.5 10^9/L“ ist nicht berechenbar.

4.3.1.3.2.2.16 Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen – RCT

Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Unerwünschte Ereignisse	NBB	p=0.947	p=0.902	p=0.415	p=0.955
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt			Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L		
NBB=nicht berechenbar Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 100.2)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" in der Studie 200622 kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die UEs nach SOC & PT werden für die Subgruppen nicht dargestellt, da sich keine signifikanten Ergebnisse in der Gesamtpopulation zeigten.

4.3.1.3.2.2.17 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-116: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ITT)

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	p=0.652	p=0.263	p=0.883	p=0.698	p=0.258
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre Geschlecht: männlich vs weiblich Region: Europa vs Rest der Welt			Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <1.5 vs ≥1.5 10^9/L		
Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 100.9)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" in der Studie 200622 kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die SUEs nach SOC & PT werden für die Subgruppen wie auch für die Gesamtpopulation aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.2.18 Subgruppenanalysen zu Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – RCT

Die UEs die zum Studienabbruch führten werden für die Subgruppen aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.2.19 Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-117: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

200622 **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Dauer der HES-Erkrankung**	**Eosinophile im Blut**
SOC **PT**					
Systemische Reaktionen [1]	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Andere Reaktionen	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Lokale Reaktion an der Einstichstelle [2]	NBB	p=0.304	p=0.934	p=0.177	p=0.861
Alle Infektionen [3]	NBB	p=0.326	p=0.988	p=0.184	p=0.606
Schwerwiegende Infektionen	NBB	p>0.999	p>0.999	p>0.999	p>0.999
Potenziell opportunistische Infektionen [4]	p=0.647	p=0.759	p=0.294	p=0.473	p=0.658
Neoplasien [3]	NBB	NBB	NBB	p>0.999	NBB
Maligne Erkrankungen [5]	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Herzerkrankungen [3]	NBB	p=0.117	p=0.372	p=0.290	p=0.401
Schwerwiegende Herzerkrankungen	NBB	p=0.081	p>0.999	p>0.999	p>0.999
Schwerwiegende CVT Ereignisse [5]	NBB	p=0.157	p=0.938	p>0.999	p=0.148

NBB=Nicht berechenbar

Hinweis: Es wurden keine Ereignisse in Bezug auf Anaphylaxie, Allergie (Typ I Überempfindlichkeitsreaktionen) und schwerwiegende ischämische Ereignisse berichtet.

[1] Vom Prüfer im eCRF identifiziert, der für die Erfassung von Daten zu systemischen Reaktionen vorgesehen ist.

[2] Vom Prüfer im eCRF identifiziert, der für die Erfassung von Daten über lokale Reaktionen an der Injektionsstelle vorgesehen ist.

[3] Infektionen aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Neoplasien aus der SOC Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen); Herzerkrankungen aus der SOC Herzerkrankungen.

[4] Identifiziert auf der Grundlage einer veröffentlichten Liste von Erregern und/oder Präsentationen spezifischer Erreger, die als potenziell opportunistische Infektionen im Rahmen einer Biologika-Therapie zu betrachten sind ([41]Winthrop, et al., 2015).

[5] Identifiziert anhand von vordefinierten standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQs).

Alter: 12-<18 vs 18-64 vs ≥65 Jahre
Geschlecht: männlich vs weiblich
Region: Europa vs Rest der Welt
Dauer der HES-Erkrankung: <2.76 vs ≥2.76 Jahre
Eosinophile im Blut zu Baseline: (<1.5 vs ≥1.5 10^9/L)

Quellen: ([38]GSK, 2021, Tabelle 100.19)

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" in der Studie 200622 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 4-118: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	**Registereintrag**	**Publikation**
RCT			
200622	([3]GSK, 2020)	ClinicalTrials.gov NCT02836496 ([27]ClinicalTrials.gov, 2016) EUCTR EudraCT 2014-001232-11 ([28]EUCTR, 2016) WHO ICTRP NCT02836496 ([29]ICTRP, 2016) EUCTR2014-001232-11 ([30]ICTRP, 2016) AMIce 2014-001232-11 ([31]GSK, 2020)	([32]Roufosse, et al., 2020;[33]Pane, et al., 2021;[34]CCRCT, 2016;[35]CCRCT, 2017)

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 4-119: 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. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-120: 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 4-121: 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 4-122: 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 4-123: 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 GBA 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 4-124: 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 4-125: 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 4-126: 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 4-127: 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 GBA 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 4-128: 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 4-129: 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.

4.3.2.3.3.2 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 32 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 200622. Die Studie 200622 ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit schwerem HES.

In die 32-wöchige Studie 200622 wurden Jugendliche (ab 12 Jahre) und Erwachsene mit einer HES-Diagnose, die mindestens 6 Monate vor Randomisierung gestellt wurde, eingeschlossen. Die HES-Diagnose basierte auf Anzeichen oder Symptomen einer Beteiligung und/oder

Funktionsstörung von Organsystemen, die in direktem in Zusammenhang stehen mit einer Bluteosinophile >1.500/µL (mind. 2 Messungen) und/oder einer Gewebeeosinophilie.

Die Studie 205687 (SYNAPSE) beinhaltet patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Studie 200622 ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52)

200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
SUE (tödlich)	- (es traten keine Todesfälle in der Kontrollgruppe und ein Todesfall in der Interventionsgruppe auf)	-
Morbidität		
HES-Schub		
Anteil der Patienten mit einem HES-Schub	**OR: 0.28 (0.12, 0.64) p=0.003 RR: 0.50 (0.28, 0.85) ARR: -0.28 (-0.45, -0.08) p=0.006**	beträchtlich
Anteil der Patienten mit einem klinisch manifestierten HES-Schub [1]	**OR: 0.34 (0.15, 0.80) p=0.013 RR: 0.52 (0.28, 0.94) ARR: -0.22 (-0.40, -0.03) p=0.006**	gering
Zeit bis zum ersten HES-Schub	**HR: 0.34 (0.18, 0.67) p=0.002**	erheblich
Zeit bis zum ersten klinisch manifestierten HES-Schub [1]	**HR: 0.38 (0.18, 0.77) p=0.008**	erheblich
Jahresrate (alle Schübe)	**RR: 0.34 (0.19, 0.63) p<0.001**	erheblich
BFI		

200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesamtscore Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥1.5)	OR: 0.48 (0.17, 1.32) p=0.152 RR: 0.59 (0.28, 1.16) ARR: -0.13 (-0.29, 0.04) p=0.182	-
BFI Gesamtscore (Veränderung von Baseline)	MD: -0.64 (-1.44, 0.17) P=0.118 Hedges' g: -0.37 (-0.83, 0.10)	-
Item 3 Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥1.5)	OR: 0.54 (0.21, 1.39) p=0.200 RR: 0.61 (0.30, 1.17) ARR: -0.13 (-0.30, 0.04) p=0.192	-
BFI Item 3 (Veränderung von Baseline)	MD: -0.75 (-1.55, 0.06) P=0.068 Hedges' g: -0.37 (-0.77, 0.03)	-
HES-DS		
Muskel-/Gelenkschmerzen	MD: -0.76 (-1.52, 0.01) p=0.052 Hedges' g: -0.40 (-0.80, 0.00)	-
Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	**MD: -0.78 (-1.47, -0.09)** **p=0.026** **Hedges' g: -0.46 (-0.86, -0.05)**	gering
Bauchschmerzen oder Blähungen	**MD: -0.70 (-1.39, 0.00)** **p=0.049** **Hedges' g: -0.40 (-0.81, 0.00)**	gering
Atemsymptome	**MD: -0.91 (-1.68, -0.13)** **p=0.022** **Hedges' g: -0.47 (-0.88, -0.07)**	gering
Symptome der Nase oder Nasennebenhöhle	MD: -0.75 (-1.53, 0.03) p=0.059 Hedges' g: -0.39 (-0.79, 0.01)	-

200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Hautsymptome	MD: -0.25 (-1.04, 0.53) p=0.522 Hedges' g: -0.13 (-0.53, 0.27)	-
HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥1.5)	OR: 0.60 (0.24, 1.51) p=0.279 RR: 0.68 (0.36, 1.17) ARR: -0.13 (-0.31, 0.05) p=0.224	-
HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Veränderung von Baseline	MD: -0.69 (-1.41, 0.03) p=0.062 Hedges' g: -0.38 (-0.78, 0.02)	-
Therapieansprechen		
Anteil Patienten mit einer Verbesserung (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥1 Kategorie)	OR: 0.63 (0.29, 1.38) p=0.251 RR: 0.79 (0.50, 1.20) ARR: -0.11 (-0.30, 0.08) p=0.335	-
Gesamtansprechen auf die Therapie	Durch den Arzt beurteilt: OR: 0.55 (0.28, 1.09) p=0.085 Durch den Patienten beurteilt: OR: 0.56 (0.28, 1.11) p=0.097	-
Schweregrad der Symptome		
Veränderung in der Schwere der Symptome (durch den Patienten beurteilt)	OR: 0.89 (0.45, 1.75) p=0.737	-
modifizierter MSAS-SF		
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (Gesamtscore)	MD: -0.16 (-0.36, 0.03) p=0.104 Hedges' g: -0.36 (-0.79, 0.08)	-

200622 – ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=54) vs. Kontrolle (N=54)		
Patientenrelevanter Endpunkt	**Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
modifizierter MSAS-SF Responder (Gesamtscore) (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥0.6)	OR: 0.65 (0.23, 1.85) p=0.420 RR: 0.75 (0.31, 1.66) ARR: -0.06 (-0.21, 0.10) p=0.628	-
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (globaler Stress-Index)	MD: -0.18 (-0.44, 0.08) p=0.166 Hedges' g: -0.31 (-0.74, 0.13)	-
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (körperliche Symptome Subskalen-Score)	MD: -0.20 (-0.41, 0.01) p=0.057 Hedges' g: -0.42 (-0.86, 0.02)	-
Veränderung der modifizierten MSAS-SF (psychische Symptome Subskalen-Score)	MD: -0.10 (-0.43, 0.24) p=0.570 Hedges' g: -0.12 (-0.56, 0.31)	-
PROMIS		
Körperliche Funktion Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥0.6)	OR: 0.87 (0.32, 2.38) p=0.792 RR: 1.00 (0.49, 2.02) ARR: 0.00 (-0.16, 0.16) p=1.000	-
Körperliche Funktion (Veränderung von Baseline)	MD: 0.15 (-0.13, 0.44) P=0.287 Hedges' g: 0.23 (-0.20, 0.67)	-
Schlaf Score Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): Verbesserung um ≥1)	OR: 0.73 (0.24, 2.19) p=0.569 RR: 1.00 (0.42, 2.39) ARR: 0.00 (-0.16, 0.16) p=1.000	-
Schlaf Score (Veränderung von Baseline)	MD: -0.30 (-0.62, 0.01) P=0.058 Hedges' g: -0.42 (-0.86, 0.01)	-

Lebensqualität		
SF-36		
PCS Responder (MID: ≥5 Punkte)	OR: 0.79 (0.33, 1.87) p=0.592 RR: 0.87 (0.52, 1.43) ARR: -0.06 (-0.24, 0.13) p=0.694	-
MCS Responder (MID: ≥5 Punkte)	OR: 0.50 (0.20, 1.22) p=0.127 RR: 0.68 (0.38, 1.11) ARR: -0.15 (-0.33, 0.04) p=0.167	-
PCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥9.4 Punkte)	**OR: 0.10 (0.02, 0.44)** **p=0.002** **RR: 0.25 (0.07, 0.69)** **ARR: -0.22 (-0.37, -0.08)** **p=0.005**	-
MCS Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥9.6 Punkte)	OR: 0.32 (0.10, 1.09) p=0.069 RR: 0.43 (0.13, 1.03) ARR: -0.15 (-0.30, 0.00) p=0.081	-
WPAI		
Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit	MD: 7.67 (-10.71, 26.05) p=0.399 Hedges' g: 0.28 (-0.37, 0.92)	-
Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit	MD: -7.86 (-21.56, 5.85) p=0.251 Hedges' g: -0.41 (-1.09, 0.28)	-
Beeinträchtigung der Arbeitsleistung aufgrund von Krankheit	MD: -7.51 (-26.90, 11.89) p=0.438 Hedges' g: -0.25 (-0.90, 0.39)	-
Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit	**MD: -16.59 (-26.39, 6.80)** **p=0.001** **Hedges'g: -0.74 (-1.18, -0.29)**	beträchtlich

Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	OR: 1.19 (0.32, 4.63) RR: 1.02 (0.87, 1.20) ARR: 0.02 (-0.11, 0.15) p>0.999	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	OR: 1.15 (0.36, 3.76) RR: 1.13 (0.45, 3.22) ARR: 0.02 (-0.13, 0.16) p>0.999	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	OR: 1.00 (0.01, 79.96) RR: 1.00 (0.03, 33.34) ARR: 0.00 (-0.09, 0.09) p>0.999	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	**Schwerwiegende Infektionen** **OR: ∞ (2.02, ∞)** **RR: ∞ (1.66, ∞)** **ARR: 0.13 (0.05, 0.25)** **p=0.013**	[2]

[1] Schub nach Definition a): eine durch HES verursachte klinische Manifestation, die auf einer vom Arzt dokumentierten Veränderung der klinischen Anzeichen oder Symptome mit Hilfe einer standardisierten Beurteilung basiert und eine der folgenden Maßnahmen notwendig macht:

- Eine Anhebung der Erhaltungs- OCS-Dosis um mindestens 10 mg/Tag über 5 Tage
- Eine Anhebung oder die zusätzliche Gabe einer zytotoxischen oder immunsuppressiven HES-Therapie

[2] Die schwerwiegenden Infektionen wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft. Weiterhin gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Nebenwirkungslast unter Mepolizumab und bei den weiteren untersuchten unerwünschten Ereignissen (UEs) von besonderem Interesse zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Subgruppenanalysen

Wie in der Dossiervorlage 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 ([42]IQWiG, 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 134 post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für die ITT-Population berechnet. Darüber hinaus war in 26 Fällen die Berechnung eines p-Wertes für den Interaktionstest auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen nicht möglich.

Von den insgesamt 134 berechneten Interaktionstests resultierten 15 (11.2%) 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 zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab zusätzlich zu SoC bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache, im Vergleich zu SoC plus Placebo wurde in der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie 200622 untersucht. In die Studie 200622 waren 108 Patienten eingeschlossen, die zusätzlich zu SoC entweder mit Mepolizumab oder Placebo behandelt wurden. SoC umfasste in beiden Behandlungsarmen OCS und immunsuppressive oder zytotoxische Therapie, die in den 4 Wochen vor Randomisierung stabil sein musste. Dieses Therapieschema musste während des gesamten 32-wöchigen Behandlungszeitraums beibehalten worden sein, es sei denn, es kam zu einer Verschlechterung der Symptome, die eine Erhöhung der Therapie erforderten. Wenn bei einem Patienten nach der Randomisierung eine Verschlechterung der Symptome auftrat und eine Erhöhung der Therapie erforderlich war, wurde dies als HES-Schub gewertet. Sobald die Erkrankung wieder unter Kontrolle war, wurde der Prüfarzt angewiesen, die Dosis der HES-Therapie nach ärztlicher Maßgabe wieder auf das Niveau vor der Verschlechterung der Erkrankung anzupassen. Eine weitere Reduktion der HES-Standardtherapie aus Sicherheitsgründen mit Rückkehr zum ursprünglichen Dosierungsschema, falls notwendig, war in Absprache mit dem GSK Medical Monitor erlaubt. Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass die HES-Symptome durch eine Behandlung mit 300 mg Mepolizumab subkutan verabreicht kontrolliert werden können (Vermeidung von HES-Schüben).

Die Studie 200622 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:

<u>Morbidität</u>

- HES-Schübe (Anteil der Patienten mit Schüben und Zeit bis zum ersten Schub
- HES-DS
    - Schüttelfrost oder Schweißausbrüche
    - Bauchschmerzen oder Blähungen

- Atemsymptome

Lebensqualität

- SF-36 PCS (Responseschwelle nach IQWiG (15%))
- WPAI Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit

Im Vergleich zu Placebo + SoC zeigten sich in der Studie 200622 signifikante Nachteile für Mepolizumab + SoC bezüglich der schwerwiegenden Infektionen. So traten im Mepolizumab-Gruppe 7 schwerwiegende Infektionen auf (13%), in der Kontrollgruppe keine. Zu diesen Infektionen zählten septischer Schock, Bronchitis, infektiöse Bursitis, Divertikulitis, Erysipel, Leberabszess und Zahninfektion. In den Meldungen über die 7 schwerwiegenden Infektionen in der Mepolizumab-Gruppe wurden keine Muster in Bezug auf den anatomischen Ort der Infektion oder die Art der Infektion beobachtet. Mit einer Ausnahme konnten die Infektionen behandelt und die Behandlung mit Mepolizumab fortgesetzt werden. Die schwerwiegenden Infektionen wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft. Weiterhin gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Nebenwirkungslast unter Mepolizumab und bei den weiteren untersuchten UEs von besonderem Interesse zeigten sich keine Auffälligkeiten.

HES muss umgehend und intensiv behandelt werden, um die Morbidität und Mortalität als Ergebnis der Organschädigung zu reduzieren ([4]Dispenza, et al., 2018). Eine Reduktion der Eosinophilenzahl bewirkt Verbesserungen der Organfunktionen und der klinischen Symptome inklusive Organomegalie (Splenomegalie, Hepatomegalie, Splenohepatomegalie), kardiopulmologische Effekte, mukosale Ulcera und Hautmanifestationen ([5]Butt, et al., 2017). Daher sind bei HES die Kontrolle von Symptomen und der Bluteosinophilen wichtige Therapieziele. Die Behandlung des HES wird in der Praxis nach diesen beiden Parametern angepasst. In der Studie 200622 wurde mit den Endpunkten zu HES-Schüben versucht, diese Therapieziele abzubilden. Ein HES-Schub spiegelt eine unzureichende Krankheitskontrolle wider und äußert sich durch Symptomverschlechterung in einem oder mehreren Organsystemen. Die Medikamente, die zur Behandlung von HES-Schüben eingesetzt werden, können wiederum schwerwiegende oder sogar lebensbedrohliche Nebenwirkungen haben, so dass einerseits die Reduktion und Vermeidung von Schüben und andererseits die Verringerung des Bedarfs an diesen Medikamenten wichtige Ziele des Krankheitsmanagements sind.

Bei Patienten in der Studie 200622, die mit Mepolizumab als Zusatztherapie zu SoC behandelt wurden, traten signifikant weniger Schübe auf, als in der Kontrollgruppe (28% unter Mepolizumab, 56% in der Kontrollgruppe, RR (95% KI): 0.50 (0.28, 0.85) und die Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubs konnte verlängert werden (HR (95% KI): 0.38 (0.18, 0.77)) - darin spiegelt sich die verbesserte Symptomkontrolle wieder. Neben den signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen in der Morbidität zeigte sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36, PCS bzw. MCS) folgendes Bild: Bei Anwendung des in der wissenschaftlichen Literatur etablierten Response-Schwellenwertes von 5 Punkten liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mepolizumab und der ZVT vor. Die kürzlich vom IQWiG

vorgeschlagene Response-Schwellen von 15% der Skalenspannweite übersetzt sich zu einem Schwellenwert von 9.4 (PCS) bzw. 9.6 (MCS). Unter Anwendung dieser Schwellen stellte sich unter Mepolizumab bei 30% der Patienten eine Verbesserung der körperlichen Dimension der Lebensqualität ein (PCS), in der Kontrollgruppe erreichten dies nur 7% der Patienten (RR (95% KI): 0.25 (0.07, 0.69)). Patienten, die mit Mepolizumab behandelt wurden, verspürten außerdem eine Abnahme in der für sie als belastend wahrgenommenen Symptome „Schüttelfrost oder Schweißausbrüche“, „Bauchschmerzen oder Blähungen“ und „Atemsymptome“ und hatten signifikant weniger Einschränkungen in ihren Alltagsaktivitäten als Patienten in der Kontrollgruppe

Für Patienten mit unzureichend kontrolliertem HES ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache ergibt sich aus den beobachteten positiven Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität bei insgesamt guter Verträglichkeit 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 4-131: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1).	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 2005[17], Molenberghs 2010[18]). 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 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt

[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.

(„Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) 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, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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 – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. GSK, GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome (HES-200622_!Study-Report-amend1). 2020 11.05.2020.

4. Dispenza MC; Bochner BS. Diagnosis and Novel Approaches to the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. Curr Hematol Malig Rep. 2018; 13(3): 191-201.

5. Butt NM; Lambert J; Ali S; Beer PA; Cross NCP; Duncombe A, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. British Journal of Haematology. 2017; 176(4): 553-72.

6. 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 – Benralizumab 2018 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/febc33c3dd9c46fa24ef3a226d67c0f1/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf.

7. Shomali W; Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. American journal of hematology. 2019; 94(10): 1149-67.

8. Mendoza TR; Wang XS; Cleeland CS; Morrissey M; Johnson BA; Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer. 1999; 85(5): 1186-96.

9. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation 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 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4965/ff8df670b8ef2cb48104b31276840340/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_ZD.pdf.

10. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Belimumab 2012 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2102/73edda0d173a476b08493cd5f95c4034/2012-08-02_AM-RL-XII_Belimumab_ZD.pdf.

11. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib 2021 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7841/a8fc79e795f2c862eb85aa19257d95b3/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590_ZD.pdf.

12. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ixekizumab 2017 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4936/f6652fd0ab786fc6d0fd91a7d00ea8ee/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_ZD.pdf.

13. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab 2019 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6608/aeca4d4534bcc7c968cc0722f5b10f02/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_ZD.pdf.

14. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation 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 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5175/8c31eeb4ede18712df8f095102d192e7/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_ZD.pdf.

15. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab 2015 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5371/149607c1031b1dd92c979c2e85d8dcfd/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D-167_ZD.pdf.

16. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib 2017 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4953/5eb5fa430dad975a0aed237145aacdbb/2017-10-19_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-283_ZD.pdf.

17. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib 2020 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7225/85a075a0b47140dbf84e998066083533/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_ZD.pdf.

18. 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 (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2021 11.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7672/2ff577323c34cdf475c14a200df5402d/2021-07-15_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-638_TrG.pdf.

19. Chang VT; Hwang SS; Feuerman M; Kasimis BS; Thaler HT. The memorial symptom assessment scale short form (MSAS-SF) validity and reliability. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2000; 89(5): 1162-71.

20. Portenoy RK; Thaler HT; Kornblith AB; Lepore JM; Friedlander-Klar H; Kiyasu E, et al. The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. European Journal of Cancer. 1994; 30(9): 1326-36.

21. Reeve BB; Hays RD; Bjorner JB; Cook KF; Crane PK; Teresi JA, et al. Psychometric evaluation and calibration of health-related quality of life item banks: plans for the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). Medical care. 2007: S22-S31.

22. 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.

23. Ware Jr JE. SF-36 health survey update. Spine. 2000; 25(24): 3130-9.

24. Reilly MC; Zbrozek AS; Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics. 1993; 4(5): 353-65.

25. Reilly, Reilly Associates. WPAI Scoring 2021 18.10.2021. Available from: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Scoring.html.

26. GSK, GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for Study 200622: A randomised, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome (HES-200622_App-16.1.9_report analysis plan-amend 1). 2019 18.06.2019.

27. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES) (NCT02836496) 2016 14.10.2021. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02836496.

28. EUCTR, EU Clinical Trials Register. Study 200622: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophi... (2014-001232-11) 2016 17.10.2021. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001232-11.

29. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. Study 200622: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Adolescent and Adult Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (NCT02836496) 2016 14.10.2021. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02836496.

30. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. Study 200622: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome (EUCTR2014-001232-11-GB) 2016 14.10.2021. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001232-11.

31. GSK, GlaxoSmithKline. Synopsis for study 200622 (AMICE_2019). 2020 17.01.2020.

32. Roufosse F; Kahn J-E; Rothenberg ME; Wardlaw AJ; Klion AD; Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020; 146(6): 1397-405.

33. Pane F; Lefevre G; Kwon N; Bentley J; Yancey S; Steinfeld J. Impact of Mepolizumab on Disease Flares in Patients with Hypereosinophilic Syndrome. TP24 TP024 UNDERSTANDING AND TREATING AUTOIMMUNE LUNG DISEASE: American Thoracic Society; 2021. p. A1809-A.

34. CCRCT, Cochrane Central Register of Controlled Trials. E?icacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES) (NCT02836496) 2016 14.10.2021. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02836496.

35. CCRCT, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Study of mepolizumab vs. placebo in patients with HES who receive standard therapy (EUCTR2014-001232-11-BE) 2017 14.10.2021. Available from: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001232-11-BE.

36. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.

37. Häckl D; Beier D; Lukas M; WIG2. Epidemiology of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Germany: final report. 2021 30.09.2021.

38. GSK, GlaxoSmithKline. HES - efficacy tables. 2021 14.04.2021.

39. GSK, GlaxoSmithKline. HES - efficacy figures. 2021 06.04.2021.

40. GSK, GlaxoSmithKline. HES - safety tables. 2021 11.03.2021.

41. 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.

42. 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 4-132: 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	04.10.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Hypereosinophilic Syndrome] explode all trees	99
2	(hypereosinophil* OR hyper-eosinophil*):ti,ab,kw	81
3	(loeffler*):ti,ab,kw	20
4	MeSH descriptor: [Eosinophilia] explode all trees	413
5	(eosinophil*):ti,ab,kw	5.388
6	(HES):ti,ab,kw	974
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6.368
8	Mepolizumab OR Nucala	359
9	sb*240563* OR sb240563* OR "SB 240563" OR "196078-29-2"	40
10	#8 OR #9	362
11	#7 AND #10	308
12	#11 in Trials	302

Tabelle 4-133: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	04.10.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong 2006; Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	'Hypereosinophilic Syndrome'/exp OR 'Hypereosinophilic Syndrome'	4.122
2	(hypereosinophil* OR hyper-eosinophil*):ti,ab,kw	5.701
3	(loeffler*):ti,ab,kw	683
4	'Eosinophilia'/exp OR 'Eosinophilia'	52.552
5	(eosinophil*):ti,ab,kw	116.690
6	('HES'):ti,ab,kw	8.824

7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	139.909
8	Mepolizumab OR Nucala	3.467
9	sb*240563 OR sb240563* OR 'SB 240563' OR '196078-29-2'	3.155
10	#8 OR #9	3.467
11	#7 AND #10	2.184
12	(random*):ti,ab	1.708.619
13	(double NEAR/1 blind*):ti,ab	225.716
14	(placebo*):de,ti,ab	488.561
15	#12 OR #13 OR #14	1.980.674
16	#11 AND #15	617

Tabelle 4-134: Bibliographische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	04.10.2021	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong 2006; Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	hypereosinophilic syndrome[MeSH Terms]	4.941
2	(hypereosinophil*[Title/Abstract] OR hyper-eosinophil*[Title/Abstract])	3.921
3	loeffler*[Title/Abstract]	715
4	"eosinophilia"[MeSH Terms]	25.737
5	eosinophil*[Title/Abstract]	81.675
6	"HES"[Title/Abstract]	5.661
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	91.936
8	Mepolizumab [All Fields] OR Nucala [All Fields]	981
9	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]	984
10	#8 OR #9	984
11	#7 AND #10	704
12	("randomized controlled trial"[Publication Type]) OR (random*[Title/Abstract])	1.388.074
13	(placebo*[Title/Abstract]) OR ("placebos"[MeSH Terms])	245.653
14	#12 OR #13	1.462.351
15	#11 AND #14	158

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	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-135: Suchstrategie in clinicaltrials.gov für die Suche nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.10.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	hypereosinophilic syndrome OR hypereosinophilia OR hyper-eosinophilia OR loeffler [condition] Mepolizumab OR Nucala OR sb240563 OR sb-240563 OR "sb 240563" OR 196078-29-2 [Other Terms]
Treffer	**28**

Tabelle 4-136: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register für die Suche nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	04.10.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(hypereosinophilic syndrome OR hypereosinophilia OR hyper-eosinophilia OR loeffler) AND (Mepolizumab OR Nucala OR sb240563 OR sb-240563 OR "sb 240563" OR 196078-29-2) [Search Terms]
Treffer	**5**

Tabelle 4-137: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform für die Suche nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	04.10.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(Mepolizumab OR Nucala OR sb240563 OR sb-240563 OR "sb 240563" OR 196078-29-2) [Search Terms]
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

Liste der ausgeschlossenen Studien

ID	Publikation	Ausschlussgrund
1	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Euctr. Study of mepolizumab vs. placebo in patients with HES who receive standard therapy. EUCTR2014-001232-11-GB http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001232-11-GB [Aufgerufen am: 04.10.2021]. 2016	A3 - Duplikat
2	Gleich, G. J., Schwartz, L. B., Busse, W. W., Huss-Marp, J., Walsch, S. R. Baseline demographics and disease characteristics of patients with hypereosinophilic syndrome in a placebo-controlled trial evaluating the steroid-sparing effects of the anti-IL-5 monoclonal antibody, mepolizumab. Blood 2006; 108(11 Part 2): 311.	E2 - Intervention
3	Jungmayr, P. Hypereosinophilic syndrome: The interleukin-5 inhibitor mepolizumab. Deutsche Apotheker Zeitung 2008; 148(46): 45-46.	A1 – unvollständige Studieninformationen
4	Klion, A. D., Rothenberg, M. E., Murray, J. J., Singh, A., Simon, H. U. Safety and tolerability of anti-IL-5 monoclonal antibody (mepolizumab) therapy in patients with HES: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Blood 2006; 108(11 Part 1): 762.	A2 - Mehrfachpublikation
5	Kromdijk, W., Leeksma, O., Franssen, E., Crul, M. Mepolizumab (Bosatria): Anti-interleukin-5 for the treatment of hypereosinophilic syndrome. Pharmaceutisch Weekblad 2008; 143(44): 30-33.	A2 - Mehrfachpublikation
6	Parkin, X., Rothenberg, M., Roufosse, F., Klion, A., Denburg, J. et al. Rationale and design of a double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the corticosteroid-sparing effects of anti-IL5 monoclonal antibody (mepolizumab) in subjects with hypereosinophilic syndrome (HES). Haematologica, the hematology journal: abstract book 2006; 91(Suppl 1).	A2 - Mehrfachpublikation
7	Reinhardt, D. Mepolizumab can reduce oral steroids. MMW Fortschritte der Medizin 2015; 157(5): 38.	A1 – unvollständige Studieninformationen
8	Revill, P., Mealy, N. Mepolizumab: Humanized anti-IL-5 monoclonal antibody treatment of hypereosinophilic syndromes. Drugs of the Future 2007; 32(10): 868-873.	A2 - Mehrfachpublikation
9	Ronge, R. Mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndrome? Deutsche Medizinische Wochenschrift 2008; 133(18): 939.	E5 - Studientyp
10	Rosenwasser, J., Schwartz, L. B., Sheikh, J., Klion, A. D., Thenberg, M. E. Corticosteroid sparing effects of mepolizumab an interleukin 5 monoclonal antibody in patients with hypereosinophilic syndrome. Journal of allergy and clinical immunology 2007; 119(1 Suppl): S160 [628].	E2 - Intervention

11	Rothenberg, M., Roufosse, F., Faguer, S., Gleich, G., Kahn, J. E. et al. Impact of Baseline Blood Eosinophil Count on Flare Reduction in Mepolizumab-Treated Patients With Hypereosinophilic Syndrome. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2021; 147(2): AB139.	A1 – unvollständige Studieninformationen
12	Rothenberg, M. E., Gleich, G. J., Roufosse, F. E., Rosenwasser, L. J., Weller, P. F. Steroid-sparing effects of anti-IL -5 monoclonal antibody (mepolizumab) therapy in patients with HES: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Blood 2006; 108(11 Part 1): 115.	E2 - Intervention
13	Roufosse, F., Butterfield, J., von Maltzahn, R., Nelsen, L., Bentley, J. et al. Impact of mepolizumab on symptom severity in patients with hypereosinophilic syndrome. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2021; 147(2): AB139.	A1 – unvollständige Studieninformationen
14	Roufosse, F., De Lavareille, A., Schandené, L., Cogan, E., Georgelas, A. et al. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010; 126(4): 828-835.e3.	E2 - Intervention
15	Roufosse, F., Kahn, J. E., Gleich, G. J., Rothenberg, M. E., Wardlaw, A. J. et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase iii, randomized, placebo-controlled trial. HemaSphere 2020; 4: 67-68.	A2 - Mehrfachpublikation
16	Shear, N., Gleich, G., Leiferman, K., Ring, J. Rationale and design of a placebo-controlled trial to evaluate the steroid sparing effects of anti-IL5 monoclonal antibody (mepolizumab): focus on cutaneous outcomes in patients with hypereosinophilic syndrome (HES) Abstract P716. American Academy of Dermatology 65th Annual Meeting February 2-6, 2007. Journal of the american academy of dermatology 2007; 56(2): AB71.	E2 - Intervention
17	Steinfeld, J., Rofousse, F., Kahn, J., Gleich, G., Rothenberg, M. et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase iii, randomized, placebo-controlled trial. American journal of respiratory and critical care medicine 2020; 201(1).	A2 - Mehrfachpublikation
18	Steinfeld, J., Roufosse, F., Kahn, J. E., Gleich, G. J., Rothenberg, M. E. et al. Efficacy ans safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A Phase III,randomized, placebo-controlled trial. Pneumologie 2021; 75(SUPPL 1): S46-S47.	A2 - Mehrfachpublikation
19	von Maltzahn, R., Nelsen, L., Bentley, J. H., Kwon, N., Steinfeld, J. PSY2 Impact of Mepolizumab on Health-Related Quality of Life in Patients With Hypereosinophilic Syndrome. Value in health 2021; 24: S229-.	A1 – unvollständige Studieninformationen
20	Weller, P. F., Gleich, G. J., Busse, W. W., Rothenberg, M. E. Effects of mepolizumab an anti-Interleukin 5 monoclonal antibody on blood eosinophil counts in patients with hypereosinophilic syndrome. Journal of allergy and clinical immunology 2007; 119(1 Suppl): S209 [821].	E2 - Intervention

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

Tabelle 4-138: Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Registersuche – Indikation HES

Nr.	**Register** / Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	NCT00266565	E5 - Studientyp
2	Changes in Gene Transcription and Immunophenotypes Following Mepolizumab Treatment for Asthma	NCT05002621	E1 - Population
3	Effects of Anti-IL5 Biological Treatments on Blood IgE Levels in Severe Asthmatic Patients	NCT04181190	E1 - Population
4	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	E5 - Studientyp
5	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	NCT00086658	E2 - Intervention
6	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	NCT00097370	E5 - Studientyp
7	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	NCT02281318	E1 - Population

8	Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients	NCT02654145	E1 - Population
9	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	NCT02555371	E1 - Population
10	A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622	NCT03306043	E5 - Studientyp
11	Study in Pediatrics With HypEREosinophilic Syndrome (SPHERE)	NCT04965636	E5 - Studientyp
12	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
13	Mepolizumab: Real World Evidence Study for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma in Greece	NCT04084613	E1 - Population
14	A Study on the Effect of Mepolizumab Therapy on Daily Physical Activity of Patients With Severe Eosinophilic Asthma	NCT03739320	E1 - Population
15	A Pragmatic Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Severe Uncontrolled Asthma in Brazil	NCT04228588	E1 - Population
16	Prospective Registry of Eosinophilia With Respiratory Manifestations With Translational Research Identifying and Characterizing Eosinophils	NCT04538937	E5 - Studientyp
17	Effects of Mepolizumab Compared to Placebo on Airway Physiology in Patients With Eosinophilic Asthma: MEMORY Study	NCT02594332	E1 - Population
18	Effect of Mepolizumab on Severe Eosinophilic Asthma	NCT04641741	E1 - Population
19	Functional Lung MRI for Early Treatment Response Assessment for Patients With Eosinophilic Asthma	NCT04512521	E1 - Population
20	Treatment With Mepolizumab on Patients With Severe Refractory Eosinophilic Asthma With or Without CRSwNP	NCT05063981	E1 - Population

21	Efficacy of Mepolizumab in Severe Asthmatics (MESILICO)	NCT04612556	E1 - Population
22	Evaluation of Volatile Organic Compounds in Mepolizumab Therapy	NCT04924478	E1 - Population
23	Severe Asthma, MepolizumaB and Affect: SAMBA Study	NCT04680611	E1 - Population
24	Effect of Mepolizumab on Decrease of Systemic Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma	NCT03453021	E1 - Population
25	Benralizumab in Patients With Inadequate Response to Anti-IL5 Monoclonal Antibody Therapies	NCT03470311	E1 - Population
26	Anti-Interleukin-5 (IL5) Monoclonal Antibody (MAb) in Prednisone-dependent Eosinophilic Asthma	NCT02559791	E1 - Population
27	Comparing Treatment Efficacy With Mepolizumab and Omalizumab in Severe Asthma - "Choosebetweenamab"	NCT04585997	E1 - Population
EUCTR			
28	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Phase III Study to Evaluate Corticosteroid-reduction and -sparing Effects of Mepolizumab 750 mg Intravenous in Subjects w	EUCTR2004-000929-30	E2 - Intervention
29	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	E2 - Intervention
30	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	EUCTR2007-000838-39	E5 - Studientyp
31	A multi-centre, open-label extension, safety study to describe the longterm clinical experience of mepolizumab in participants with hypereosinophilic syndrome (HES) from Study 200622	EUCTR2017-000184-32	E5 - Studientyp

WHO ICTRP			
32	Severe Asthma Exacerbations and Mepolizumab Treatment	NCT04914078	E1 - Population
33	Evaluation of Volatile Organic Compounds in Mepolizumab Therapy	NCT04924478	E1 - Population
34	Aggravated Airway Inflammation: Research on Biological Treatment (Mepolizumab)	NCT04823585	E1 - Population
35	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
36	Non-inferiority study of GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype	JPRN-jRCT2031200414	E1 - Population
37	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
38	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
39	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
40	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Cough With Eosinophilic Airways Diseases	NCT04765722	E1 - Population
41	Effect of mepolizumab on alternative functions of eosinophils in severe eosinophilic asthma	ACTRN12621000113853	E1 - Population
42	Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS) (MERIT)	JPRN-jRCT2031200306	E1 - Population
43	A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype	NCT04718389	E1 - Population
44	Severe Asthma, MepolizumaB and Affect: SAMBA Study	NCT04680611	E1 - Population
45	Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma.	NCT04665141	E1 - Population

46	Effect of Mepolizumab on Severe Eosinophilic Asthma	NCT04641741	E1 - Population
47	209682 - Phase 4 study of mepolizumab 100 mg SC in Indian participants aged â?¥18 years with severe eosinophilic asthma requiring maintenance oral corticosteroids	CTRI/2020/11/029078	E1 - Population
48	Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS)	NCT04607005	E1 - Population
49	Comparing Treatment Efficacy With Mepolizumab and Omalizumab in Severe Asthma - "Choosebetweenamab".	NCT04585997	E1 - Population
50	Residual Exacerbations With Mepolizumab	NCT04578171	E1 - Population
51	Efficacy of Mepolizumab in Severe Asthmatics (MESILICO)	NCT04612556	E1 - Population
52	Mepolizumab Long-term Study to Assess Real World Safety and Effectiveness of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) in Japan	NCT04551989	E1 - Population
53	Nation-wide Health Resource Consumption and Costs Associated With Mepolizumab	NCT04550780	E5 - Studientyp
54	Functional Lung MRI for Early Treatment Response Assessment for Patients With Eosinophilic Asthma	NCT04512521	E1 - Population
55	OPTIMAL - Individualized dosetitration of biological treatment in severe asthma	EUCTR2020-003358-63-DK	E1 - Population
56	Effect of Anti-interleukin 5 (IL5) Therapy on Sputum Cells and Cytokines <Scientific_title/> <Acronym/>	NCT04412044	E1 - Population
57	Aggravated airway inflammation: research on biological treatment (Mepolizumab) AirGOs-biologics	EUCTR2020-000421-76-FI	E1 - Population
58	Mepolizumab for Eosinophilic Fasciitis	NCT04305678	E1 - Population
59	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

60	Differences in effect of treatment with mepolizumab and benralizumab on resident and inflammatory eosinophils	NL8361	E1 - Population
61	Treating severe paediatric asthma: the TREAT trial	ISRCTN12109108	E1 - Population
62	A Pragmatic Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Severe Uncontrolled Asthma in Brazil	NCT04228588	E1 - Population
63	Pharmacodynamic Biomarkers to Support Biosimilar Development: Interleukin-5 Antagonists	NCT04183192	E1 - Population
64	MANDARA	JPRN-JapicCTI-195049	E2 - Intervention
65	Mepolizumab as Add-on Treatment IN Participants With COPD Characterized by Frequent Exacerbations and Eosinophil Level (MATINEE)	NCT04133909	E1 - Population
66	Mepolizumab in Episodic Angioedema With Eosinophilia	NCT04128371	E1 - Population
67	Mepolizumab: Real World Evidence Study for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma in Greece <Scientific_title/> <Acronym/>	NCT04084613	E1 - Population
68	Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic admissions Pragmatic trial (COPD-HELP)	EUCTR2018-003924-35-GB	E1 - Population
69	Efficacy and Safety of Benralizumab in EGPA compared to mepolizumab.	EUCTR2019-001832-77-DE	E1 - Population
70	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
71	Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic Admissions Pragmatic Trial	NCT04075331	E1 - Population
72	Airway Remodeling During Mepolizumab Treatment	NCT03797404	E1 - Population
73	A Study on the Effect of Mepolizumab Therapy on Daily Physical Activity of Patients With Severe Eosinophilic Asthma	NCT03739320	E1 - Population
74	Evaluation of bronchial remodeling during mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma	EUCTR2018-002591-40-FR	E1 - Population

75	Australian Mepolizumab Registry (AMR) for Severe Asthma	ACTRN12618001497291	E1 - Population
76	Analyse van uitgeademde lucht om de respons op behandeling met mepolizumab te voorspellen in patiënten met ersntig astma.	NTR7474	E1 - Population
77	Mepo for EoE Study	NCT03656380	E1 - Population
78	NUCALA® Special Drug Use Investigation (EGPA, Long-term)	NCT03557060	E1 - Population
79	A Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Asthma	NCT03562195	E1 - Population
80	How to "choosebetweenamab" for severe asthma, comparing treatment with mepolizumab and omalizumab for patients with severe allergic and eosinophilic asthma.	ACTRN12618000850279	E1 - Population
81	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria	NCT03494881	E1 - Population
82	Predictive factors of response to omalizumab and mepolizumab in asthma.	EUCTR2017-002473-19-BE	E1 - Population
83	Inflammation Following Mepolizumab and Oral Corticosteroids in Asthma	NCT03610685	E1 - Population
84	Effect of Mepolizumab on Decrease of Systemic Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma	NCT03453021	E1 - Population
85	Effect of mepolizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis	ACTRN12618000113257	E1 - Population
86	Identification of prediction marker for efficacy of anti-IL-5 antibody and observation of time course of biomarkers in asthma.	JPRN-UMIN000030466	E1 - Population
87	Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma.	NCT03476109	E1 - Population
88	A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622	NCT03306043	E5 - Studientyp
89	Long-term Access Program (LAP) of Mepolizumab for Subjects Who Participated in Study MEA115921	NCT03298061	E1 - Population

90	Exploring Asthma Exacerbations in Mepolizumab Treated Patients	NCT03324230	E1 - Population
91	A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children	NCT03292588	E1 - Population
92	Can Functional Lung Ventilation Imaging in Asthma and Chronic obstructive pulmonary disease identify response to treatment.	ACTRN12617001275358	E1 - Population
93	What is the effect of an antibody directed against IL-5 (Mepolizumab) in the inflammatory reaction in asthmatic patients	NTR6354	E1 - Population
94	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma
EUCTR2016-001832-36-SE	E1 - Population
95	Study of Mepolizumab Autoinjector in Asthmatics	NCT03099096	E1 - Population
96	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma
EUCTR2016-001832-36-DE	E1 - Population
97	Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps	NCT03085797	E1 - Population
98	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma
EUCTR2016-001832-36-GB	E1 - Population
99	DUAL HOMING MECHANISMS OF EOSINOPHILS TO THE SPUTUM; ONLY ONE OF WHICH IS SENSITIVE FOR MEPOLIZUMAB; The FOOTSTEP study	EUCTR2016-002014-52-NL	E1 - Population
100	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	NCT03055195	E1 - Population
101	Effect of Mepolizumab in severe bilateral nasal polyps	EUCTR2016-004255-70-DE	E1 - Population
102	Study of Mepolizumab Safety Syringe in Asthmatics	NCT03021304	E1 - Population
103	Long Term Special Drug Use Investigation of Mepolizumab	NCT03028480	E1 - Population

104	A phase 3 pharmacokinetic study in healthy volunteers of mepolizumab as liquid formulation versus powder for solution formulation	EUCTR2016-002405-19-GB	E1 - Population
105	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
106	Clinical Research Study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidimium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	EUCTR2016-002513-22-SE	E1 - Population
107	A phase 3 pharmacokinetic study in healthy volunteers of mepolizumab as liquid formulation versus powder for solution formulation	EUCTR2016-002405-19-DE	E1 - Population
108	A Real-World Use Study of Safety Syringe for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma
EUCTR2016-001831-10-SE	E1 - Population
109	201956: A LONG-TERM ACCESS PROGRAMME FOR SUBJECTS WITH SEVERE ASTHMA WHO PARTICIPATED IN A GSK-SPONSORED MEPOLIZUMAB CLINICAL STUDY	PER-067-15	E5 - Studientyp
110	Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients Characterized by Eosinophil Level	DRKS00007259	E1 - Population
111	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
112	Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients	NCT02654145	E1 - Population
113	A Study to Evaluate Mepolizumab Withdrawal After Long-Term Use	EUCTR2015-002361-32-DE	E1 - Population
114	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
115	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	NCT02555371	E1 - Population

116	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	EUCTR2015-001152-29-GB	E1 - Population
117	A study of mepolizumab in children from 6 to 11 years of age with severe asthma	EUCTR2014-002666-76-GB	E1 - Population
118	Effects of mepolizumab compared to placebo on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: MEMORY study	EUCTR2015-001868-19-DE	E1 - Population
119	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	EUCTR2015-001152-29-BE	E1 - Population
120	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	EUCTR2014-003162-25-BE	E1 - Population
121	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
122	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	NCT02377427	E1 - Population
123	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	EUCTR2014-003162-25-GB	E1 - Population
124	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	EUCTR2014-003162-25-DE	E1 - Population
125	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	NCT02281318	E1 - Population
126	A study of mepolizumab (study medicine) as an add-on therapy in subjects with severe uncontrolled asthma	EUCTR2014-002513-27-IT	E1 - Population
127	Study to compare umeclidinium with tiotropium in COPD subjects	EUCTR2014-000884-42-DE	E1 - Population
128	A 24 week study (with an extension to 52 weeks in a proportion of subjects) to compare the safety and	EUCTR2013-003073-10-IT	E1 - Population

	effectiveness of FF/UMEC/VI with budesonide/formoterol in subjects with COPD		
129	Study 117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	PER-013-14	E1 - Population
130	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
131	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT02135692	E1 - Population
132	Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.	EUCTR2013-004298-28-SE	E1 - Population
133	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	NCT02105961	E1 - Population
134	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	NCT02105948	E1 - Population
135	An Extension Study to MEA115661 for subjects who benefited from mepolizumab treatment	EUCTR2014-000314-54-IT	E1 - Population
136	English Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.	EUCTR2013-004297-98-NL	E1 - Population
137	A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis	NCT02020889	E1 - Population
138	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
139	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT01842607	E1 - Population
140	A safety study for subjects with severe asthma who participated in MEA115575 or MEA115588	EUCTR2012-001644-21-BE	E1 - Population
141	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	NCT01705795	E1 - Population

142	Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma	NCT01691508	E1 - Population
143	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma	NCT01691521	E1 - Population
144	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT01691859	E1 - Population
145	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	EUCTR2012-001643-51-GB	E1 - Population
146	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
147	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	EUCTR2012-001251-40-BE	E1 - Population
148	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	NCT01520051	E1 - Population
149	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	NCT01471327	E1 - Population
150	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	NCT01463644	E1 - Population
151	Mepolizumab in Nasal Polyposis	NCT01362244	E1 - Population
152	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	NCT01366521	E1 - Population
153	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations - MATERIAL	EUCTR2011-000586-12-NL	E1 - Population
154	Study of a mepolizumab in different administration forms in patients with asthma	EUCTR2010-022510-11-DE	E1 - Population
155	Expanded access program for mepolizumab in subjects with HES	EUCTR2007-000838-39-DE	E5 - Studientyp
156	Expanded access program for mepolizumab in subjects with HES	EUCTR2007-000838-39-NO	E5 - Studientyp
157	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	NCT01000506	E1 - Population

158	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
159	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
160	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	NCT00802438	E1 - Population
161	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
162	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
163	Mepolizumab As a Steroid-sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	NCT00527566	E1 - Population
164	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5
(Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic
Syndrome	EUCTR2007-000838-39-FR	E5 - Studientyp
165	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	E2 - Intervention
166	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	NCT00358449	E1 - Population
167	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	NCT00292877	E1 - Population
168	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

169	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	NCT00274703	E1 - Population
170	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	NCT00266565	E5 - Studientyp
171	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	E5 - Studientyp
172	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial.	EUCTR2005-001932-61-GB	E1 - Population
173	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma: a randomised, double blind, placebo controlled trial	ISRCTN75169762	E1 - Population
174	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	E2 - Intervention
175	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	NCT00097370	E2 - Intervention
176	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	NCT00086658	E2 - Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-139 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 4-139 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 200622

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab bei der Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit schwerem hypereosinophilem Syndrom
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie • Vierwöchige Screeningperiode, gefolgt von 32-wöchiger Behandlungsphase und bis zu achtwöchiger Follow-up Periode Patienten, die in der Lage waren, die HES-Therapie in den 4 Wochen vor Besuch 2 (Start der Behandlungsphase) stabil zu halten, wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, um alle 4 Wochen entweder 300 mg Mepolizumab + SoC oder Placebo + SoC zu erhalten, während sie ihre HES-Therapie fortsetzten. Die Randomisierung wurde aufgrund potenzieller Unterschiede bei der Standardbehandlung zwischen den Regionen nach geographischen Regionen stratifiziert. Eine anfängliche Stichprobengröße von 80 Patienten wurde in Abhängigkeit von einer vorher geplanten verblindeten Neuschätzung der Stichprobengröße geschätzt. Die vorgeplante verblindete Stichprobengrößen-Neuschätzung sollte nach der Randomisierung von mindestens 60 Patienten durchgeführt werden, um den Gesamtanteil der Personen mit einem HES-Schub während der 32-wöchigen Behandlungszeit zu beurteilen. Wenn auf der Grundlage der vorgeplanten verblindeten Analyse eine Gesamt-Schub-Rate von <30% vorhergesagt wurde, konnte die Stichprobengröße auf insgesamt maximal 120 Patienten erhöht werden. Bei 60 randomisierten Patienten lag der geschätzte verblindete Gesamtanteil, der am Ende der 32-wöchigen Behandlungszeit einen Schub haben würde, zwischen 25 und 27.5%, und daher wurde beschlossen, die Stichprobengröße auf 50 Patienten pro Arm zu erhöhen (insgesamt 100 Patienten).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Änderungen des ursprünglichen Studienprotokolls
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Alter ≥12 Jahre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. HES-Diagnose mindestens 6 Monate vor Randomisierung (Besuch 2) 3. HES-Diagnose basiert auf Anzeichen oder Symptomen einer Organbeteiligung und/oder Funktionsstörung die in direktem Zusammenhang steht mit: • Bluteosinophile >1500/µL (mind. 2 Messungen) • Vor Besuch 2 dokumentierte Gewebe-Eosinophilie ohne erkennbare Sekundärursache Gewebe-Eosinophilie war definiert als Vorhandensein von einem oder mehr der folgenden Kriterien: 1. Anteil der Eosinophilen überstieg 20% der kernhaltigen Zellen im Knochenmark 2. Nach Ansicht eines Pathologen war die Gewebeinfiltration durch Eosinophile umfangreich (massiv) im Vergleich zum physiologisch normalen Bereich, verglichen mit anderen Entzündungszellen, oder beides 3. Eine spezifische Färbung, die gegen ein etabliertes eosinophiles Granulatprotein gerichtet ist. (z.B. wichtiges Basisprotein) zeigten umfangreiche extrazelluläre Ablagerungen von Eosinophilen abgeleitete Proteine, die auf eine lokale eosinophile Aktivierung hinweisen 4. mindestens 2 HES-Schübe in den 12 Monaten vor Screening (definiert als durch HES verursachte Verschlechterung von klinischen Symptomen oder durch Bluteosinophilie notwendige Therapieeskalation. Mindestens ein Schub darf nicht auf eine Reduktion der HES-Therapie 4 Wochen vor dem Schub zurückzuführen sein) 5. Eosinophile im Blut von ≥1000 Zellen/µL in der beim Screening entnommenen Probe (innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung) 6. HES-Therapie mit stabiler Dosis in den 4 Wochen vor der Randomisierung **Ausschlusskriterien:** 1. Lebensbedrohliche HES oder lebensbedrohlich HES-Komorbiditäten: Unmittelbar lebensbedrohliche Schwere der HES-Erkrankung, so dass die Wahrscheinlichkeit des Todes hoch war, es sei denn, der Krankheitsverlauf wurde innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung unterbrochen 2. Eosinophilie von unbekannter klinischer Bedeutung 3. 12-Kanal-EKG-Befund: QTc >450 ms oder QTc >480 ms bei Patienten mit Schenkelblock Ein abnormaler EKG-Befund aus dem 12-Kanal-EKG bei Besuch 1, wenn er als klinisch relevant angesehen wird und die Teilnahme des Patienten während der Studie auf der Grundlage der Bewertung des Untersuchers beeinflussen würde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Dokumentierte Vorgeschichte jeglicher klinisch signifikanter Herzschäden vor dem Screening (Besuch 1), die nach Meinung des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen würden 5. Leberanomalie/-krankheit: - ALT >2.5xULN oder ALT>5xULN, wenn dokumentierte HES mit Leber-Manifestationen - Bilirubin >1.5xULN (isoliertes Bilirubin >1.5xULN ist akzeptabel, wenn Bilirubin fraktioniert und direktes Bilirubin <35%) - Aktuelle aktive Leber- oder Gallenerkrankungen (mit Ausnahme des Gilbert-Syndroms oder asymptomatische Gallensteine oder eine anderweitig stabile chronische Leberkrankheit nach Bewertung des Prüfarztes). Anmerkung: Eine stabile chronische Lebererkrankung sollte im Allgemeinen definiert werden durch das Fehlen von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magengeschwüre, anhaltende Gelbsucht oder Zirrhose. ANMERKUNG: Chronisch stabile Hepatitis B und C (z.B. Vorhandensein von Hepatitis B-Oberfläche Antigen (HBsAg) oder positives Hepatitis-C-Antikörpertestergebnis beim Screening oder innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation) sind akzeptabel, wenn die Patienten ansonsten die Einschlusskriterien erfüllt. 6. Malignität: - Vorgeschichte von oder aktuelles Lymphom - aktuelle Krebserkrankung oder Vorgeschichte von Krebs in Remission seit weniger als 12 Monaten vor der Randomisierung (Besuch 2); ein lokal begrenztes Karzinom (d.h. Basal- oder Plattenepithelkarzinom) der Haut, das zur Heilung reseziert wurde, wurde nicht ausgeschlossen 7. Status FIP1L1-PDGFRa (F/P): Positiv für die F/P-Fusions-Tyrosinkinase-Gen-Translokation 8. Infektion: - chronische oder laufende aktive Infektionen, die eine systemische Behandlung erfordern, sowie klinisch signifikante Infektionen durch Viren, Bakterien und Pilze innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung - bereits bestehender Helminthenbefall innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung 9. Mepolizumab Behandlung innerhalb 4 Monate vor der Randomisierung 10. Kortikosteroide (i.v. oder s.c.) innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		11. Jegliche monoklonalen Antikörper innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger war, vor Randomisierung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Unterzeichner des Sponsors** Jonathan Steinfield **Leitender Prüfarzt** Gerald J. Gleich **Studienmanagement und Monitoring** GlaxoSmithKline **Studienzentren** 39 Studienzentren in 13 Ländern (USA, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, UK, Spanien, Polen, Rumänien, Argentinien, Mexico, Brasilien, Russland)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Subkutane Gabe von 3*100mg Mepolizumab oder Placebo alle 4 Wochen (Letzte Gabe in Woche 28) zusätzlich zu SoC. Die Patienten erhielten eine etablierte und mit aktuellen Empfehlungen konsistente Standardtherapie, die in beiden Behandlungsarmen OCS und eine immunsuppressive oder zytotoxische Therapie umfasste und in den 4 Wochen vor Randomisierung stabil sein musste. Dieses Therapieschema musste während des gesamten 32-wöchigen Behandlungszeitraums beibehalten worden sein, es sei denn, es kam zu einer Verschlechterung der Symptome, die eine Erhöhung der Therapie erforderten. Wenn bei einem Patienten nach der Randomisierung eine Verschlechterung der Symptome auftrat und eine Erhöhung der Therapie erforderlich war, wurde dies als HES-Schub gewertet. Sobald die Erkrankung wieder unter Kontrolle war, wurde der Prüfarzt angewiesen, die Dosis der HES-Therapie nach ärztlicher Maßgabe wieder auf das Niveau vor der Verschlechterung der Erkrankung anzupassen. Eine weitere Reduktion der HES-Standardtherapie aus Sicherheitsgründen mit Rückkehr zum ursprünglichen Dosierungsschema, falls notwendig, war in Absprache mit dem GSK Medical Monitor erlaubt. Verblindete OCS-Gabe: Die Prüfärzte, die Patienten und das GSK-Studienpersonal werden von der Randomisierung bis zum Abschluss der 32-wöchigen Behandlungsphase im Hinblick auf die absoluten Eosinophilenzahl im Blut, Gesamtleukozytenzahl und Differenzialblutbild (%) verblindet. Unverblindetes Studienpersonal, das nicht an anderen Aspekten der Studiendurchführung beteiligt ist, überwacht die Ergebnisse der absoluten eosinophilen Blutwerte und löst eine verblindete OCS-Behandlung zur Behandlung einer Eosinophilie aus, wenn die eosinophilen Blutwerte einen vordefinierten Schwellenwert erreichen (Alle Patienten erhalten 2 Flaschen mit verblindeten OCS-Kapseln, eine mit 5 mg OCS-Kapseln (aktive OCS-Behandlung) und eine zweite mit passenden Placebo-Kapseln

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Placebo-OCS-Behandlung). Diese werden bei jedem geplanten Klinikbesuch und nach Bedarf an jeden Patienten abgegeben)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt** Anteil der Patienten mit HES-Schub während der 32-wöchigen Behandlungsphase. Dabei wurde die klinische Beurteilung bei jeder Visite anhand einer 'standardisierten Beurteilung vorgenommen und alle Veränderungen im Lauf der Studie monitoriert. Ein HES-Schub wurde definiert als entweder: a) eine HES-bezogene klinische Manifestation, die auf einer ärztlich dokumentierten Veränderung der klinischen Zeichen oder Symptome beruht und eine der folgenden Maßnahmen erforderlich macht: - eine Erhöhung der OCS-Erhaltungsdosis um mindestens 10 mg/Tag für 5 Tage - eine Erhöhung oder eine Hinzufügung einer zytotoxischen und/oder immunsuppressiven HES-Therapie oder b) Erhalt von 2 oder mehr Dosen des verblindeten aktiven OCS während der Behandlungsphase **Wesentliche sekundäre Endpunkte** - Zeit bis zum ersten HES-Schub - Anteil der Patienten mit HES-Schub während Woche 20 bis 32 - Rate an HES-Schüben - Veränderung der Fatigue Schwere von Baseline zu Woche 32 (Brief Fatigue Inventory Item 3) **Weitere sekundäre Endpunkte** - Anteil an Patienten die verblindet OCS erhalten auf Grund eines erhöhten Eosinophilen Wertes im Blut, der die vordefinierte Schwelle während der 32-wöchigen Behandlungsphase überschreitet - Veränderung des FEV_1 und FVC (forced vital capacity) von Baseline zu Woche 32 - Veränderung der Schwere der HES-Symptome (basierend auf HES-DS) von Baseline zu Woche 32 - Veränderung des BFI Gesamtscores und des Domänenscores von Baseline zu Woche 32 - Arzt- und Patientenbeurteilung des Therapieansprechens zu Woche 32 - Veränderung der durch den Patienten eingeschätzten Symptomschwere von Baseline zu Woche 32 - Veränderung des modifizierten MSAS-SF von Baseline zu Woche 32 - Veränderung im PROMIS Körperliche Funktion von Baseline zu Woche 32

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Veränderung im PROMIS Schlaf Score von Baseline zu Woche 32 - SF-36 v2 - Healthcare resource utilization (HCRU) - Work Productivity and Activity Impairment Index – General Health - Steroid Perception Questionnaire **Sicherheit** Die Sicherheit der Behandlung mit Mepolizumab + SoC wurde von Baseline zu Woche 32 gegen Placebo + SoC verglichen. Hierfür wurden UEs (einschließlich systemischer UEs und Reaktionen an der Injektionsstelle) erfasst, sowie Vitalzeichen, EKGs, Labortests (Hämatologie und klinische Chemie) und die Immunogenität.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderung der Zielkriterien
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollte die Überlegenheit von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die einen HES-Schub während des 32-wöchigen Behandlungszeitraums hatten. Wenn der wahre Bevölkerungsanteil der Patienten, die während des 32-wöchigen Behandlungszeitraums einen HES-Schub erleiden würden, unter Placebo 60% und unter Mepolizumab 22% beträgt, hat eine Studie mit 40 Patienten pro Arm (insgesamt 80 Patienten)eine 90%ige Power für den Nachweis eines statistisch signifikanten Ergebnisses auf dem zweiseitigen 5%-Niveau. Dies entspricht einer absoluten Reduktion der Ereignisraten von 38%. Bei dieser Stichprobengröße wird der p-Wert unter 0.05 liegen, wenn der beobachtete Anteil der Patienten mit einem HES-Schub in der Studie unter Placebo 60% beträgt und der beobachtete Anteil unter Mepolizumab 35% oder weniger beträgt. Dieser Endpunkt ist neu und wurde bisher nicht explizit in klinischen Studien mit HES verwendet. Es gab bisher nur wenige Daten zur Unterstützung der obigen Schätzung des Anteils der Patienten, die unter Placebo einen Schub erleben. Daher beinhaltete das Protokoll eine geplante Neuabschätzung der Stichprobengröße auf der Grundlage verblindeter Daten unter Verwendung einer nicht vergleichenden Analyse. Nachdem insgesamt 60 Patienten randomisiert worden waren, wurde der verblindete Gesamtanteil der Patienten, die einen HES-Schub hatten, auf Basis der im CRF verfügbaren Daten berechnet. Der geschätzte verblindete Gesamtanteil der Patienten, die bis zum Ende des 32-Wochen-Behandlungs-zeitraums einen Schub haben würden, lag zwischen 25% und 27.5%, weshalb die Entscheidung getroffen wurde, die Stichproben-größe auf 50 Patienten pro Arm (100 Patienten insgesamt) zu erhöhen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Sicherheitsdaten wurden einem periodischen Review durch ein unabhängiges Komitee unterzogen; es gab keine Gründe für einen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	vorzeitigen Studienabbruch und alle Analysen konnten durchgeführt werden wie geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsplan der Studienbehandlung zugeteilt. Dieser wurde von GSK erstellt, unter Verwendung der validierten Software RandALL NG.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Region stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Behandlung wurde den Patienten zufällig unter Nutzung einer interaktiven Antwort-Technologie (IRT) zugewiesen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde von der Biostatistik von GSK erstellt.
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?	Da es sich um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch die Studienärzte verblindet. Ein unverblindetes Mitglied des Personals des Studienzentrums wurde der Studie zugeteilt, um die Medikation entsprechend der Zuteilung für die Patienten zur Verfügung zu stellen. Nach der Zubereitung waren Mepolizumab und Placebo im Aussehen nicht zu unterscheiden und wurden den Patienten von einem verblindeten Mitglied des Studienteams verabreicht. Zusätzlich waren die Prüfärzte, das an der Studie beteiligte GSK-Personal und die Patienten gegenüber den Ergebnissen der absoluten Eosinophilenzahl im Blut, der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen und dem Differentialblutbild verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patienten, die einen Anstieg der Eosinophilen im Blut über den vorbestimmten Schwellenwert aufwiesen, wurden angewiesen, OCS-Kapseln einzunehmen. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurde diese Behandlung mit verblindeten OCS-Kapseln durchgeführt. Alle Patienten erhielten 2 Flaschen mit verblindeten OCS-Kapseln, eine mit 5 mg OCS-Kapseln (aktive OCS-Behandlung) und eine zweite Flasche mit passendem Placebo (OCS-Placebo-Behandlung). Diese wurden an jeden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten bei jedem geplanten Klinikbesuch und nach Bedarf ausgegeben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die während des 32-wöchigen Behandlungszeitraums der Studie einen HES-Schub hatten. Die Studie war darauf ausgelegt, die Überlegenheit von Mepolizumab gegenüber Placebo zu testen. Die primäre Analyse testete die folgende Hypothese: Nullhypothese: kein Unterschied zwischen Mepolizumab im Vergleich zu Placebo für den Anteil der Patienten, die einen HES-Schub erlebten. Alternativhypothese: Der Anteil der Patienten, die einen HES-Schub erlebten ist für Mepolizumab kleiner im Vergleich zu Placebo. Die Signifikanztests wurden mit zweiseitigem 5%-Niveau (einseitig 2.5%) durchgeführt. Um eine starke Kontrolle des Typ-I-Fehlers bei der Erstellung von Inferenzen für die vordefinierten sekundären Endpunkten zu gewährleisten, wurde die Multiplizität mit einem hierarchischen, geschlossenen Testverfahren kontrolliert. Die Hierarchie der Endpunkte war wie folgt definiert: 1. Anteil der Patienten, die während des 32-wöchigen Studienzeitraums einen HES-Schub erlebten (primärer Endpunkt) 2. Zeit bis zum ersten HES-Schub 3. Anteil der Patienten, bei denen ein HES-Schub während der Woche 20 bis Woche 32 auftrat 4. Rate der HES-Schübe 5. Veränderung des Schweregrads von Fatigue gegenüber dem Ausgangs-wert, basierend auf BFI Item 3 (schlimmster Grad der Müdigkeit während der letzten 24 Stunden) in Woche 32 Wenn eine starke Kontrolle des Typ-I-Fehlers erforderlich war, wurde jeder Endpunkt in der Hierarchie nur dann formell auf einen bestätigenden Nachweis der statistischen Signifikanz getestet, wenn alle vorangegangenen Tests statistisch signifikant waren. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde mit einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test analysiert, stratifiziert nach OCS-Basisdosis (0-≤20 mg/Tag und >20 mg/Tag Prednisolon /Prednison oder Äquivalent) und Region. Die Analyse wurde ergänzt durch eine logistische Regressions-analyse, die für Kovariablen der OCS-Basisdosis, der Region und der Behandlung bereinigt wurde. Das Modell wurde verwendet, um die Odds Ratio für den Behandlungs-unterschied und den zugehörigen p-Wert und die 95% Konfidenzgrenze zu schätzen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Endpunkte Zeit bis zum ersten. HES-Schub: Die Zeit bis zum ersten HES-Schub wurde ab Datum der Randomisierung bis zum Startdatum des HES-Schubs berechnet und analysiert mit dem Log-Rank-Test, der nach OCS-Basisdosis und Region stratifiziert wurde. Diese Analyse wurde durch ein Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell ergänzt, das Kovariablen der OCS-Basisdosis und Region berücksichtigte. Die Hazard Ratio wird zusammen mit 95% KI bestimmt. Die kumulativen Ereignisraten wurden mit der Kaplan-Meier Methode berechnet. Anteil Patienten mit HES-Schub von Woche 20 – Woche 32: Ein HES-Schub während Woche 20 bis Woche 32 wurde definiert als ein HES-Schub, der am oder nach dem Datum des Besuchs in Woche 20 startete oder andauerte, und zwar bis ein-schließlich des Zeitpunkts des Besuchs in Woche 32. Die statistische Analyse entsprach der des primären Endpunkts. Rate an HES-Schüben: Die Rate der HES-Schübe wurde für jeden Patienten berechnet als die Anzahl der beobachteten HES-Schübe geteilt durch die Zeit (ausgedrückt in Jahren) zwischen Randomisierung und entweder dem Woche 32 Besuchszeitpunkt, falls verfügbar, oder andernfalls dem Datum des Studienabbruchs. Die Anzahl der beobachteten HES-Schübe wurde für jeden Patienten als die Anzahl der eindeutigen Startdaten für HES-Schübe berechnet. Um als eine separate Episode eines HES-Schubes zu gelten, musste das Startdatum eines HES-Schubs mindestens 14 Tage vom Stoppdatum des vorangegangenen HES-Schubs entfernt sein. Die Rate der HES-Schübe wurde zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten Wilcoxon-Rangsummentest, stratifiziert nach OCS-Basisdosis und Region, verglichen. Diese Analyse wurde ergänzt durch eine Analyse unter Verwendung eines verallgemeinerten linearen Negativ-Binomial-Modells mit einer logarithmischen Verknüpfungsfunktion. Die geschätzten mittleren Raten pro Jahr, das Behandlungsverhältnis und die KIs werden dargestellt. Veränderung verglichen mit Baseline im Schweregrad der Fatigue: Die Veränderung des Schweregrad der Fatigue in Woche 32 gegenüber Baseline (schlimmster Grad während der letzten 24 Stunden) wurde berechnet, indem der Mittelwert der täglichen Bewertungen des BFI-Items 3 über 7 Tage bis einschließlich des Besuchs in Woche 32 als Bewertung genommen wurde und der Mittelwert der täglichen Bewertungen über 7 Tage des BFI Item 3 bis einschließlich des Datums der Randomisierung als Ausgangs-wert. Die Veränderung gegenüber Baseline wird zwischen den Behandlungsgruppen mittels stratifiziertem Wilcoxon-Rang-Summentest analysiert, stratifiziert nach Baseline Fatigue

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schweregrad (“schwer” definiert als BFI item 3 ≥7, und “nicht schwer” definiert als BFI item 3 <7) und Region. **Sicherheit** UEs wurden nach MedDRA kodiert und nach bevorzugtem Begriff (PT) und Behandlungsgruppe zusammen-gefasst. SUEs vor der Behandlung und UEs und SUEs während der Behandlung und nach der Behandlung wurden separat zusammengefasst. Getrennte Zusammenfassungen wurden für alle UEs, UEs im Zusammenhang mit der Studienmedikation, SUEs, UEs von besonderem Interesse (einschließlich systemischer Reaktionen und lokaler Reaktionen an der Injektionsstelle) und für UEs, die zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung oder zum Ausscheiden aus der Studie führten, erstellt. Alle anderen sicherheitsrelevanten Untersuchungen (z.B. Labortests, EKGs, Vitalzeichen wurden zusammenfassend dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung des Einflusses fehlender Daten durchgeführt. Stratifiziert wurde nach OCS-Basisdosis und Region, sowie nach Schweregrad der Fatigue (falls zutreffend).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) N=108 b) Mepolizumab N=54; Placebo N=54 c) Mepolizumab N=54; Placebo N=54 Siehe weiter unten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt beendeten 6 Patienten die Studie vorzeitig; 3 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen und 3 Patienten zogen ihre Einwilligung zurück. Siehe weiter unten.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde am 07. März 2017 initiiert und endete am 08. August 2019. Die Nachbeobachtungszeit betrug bis zu 12 Wochen ab der letzten Dosis der Studienbehandlung.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde beendet wie geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

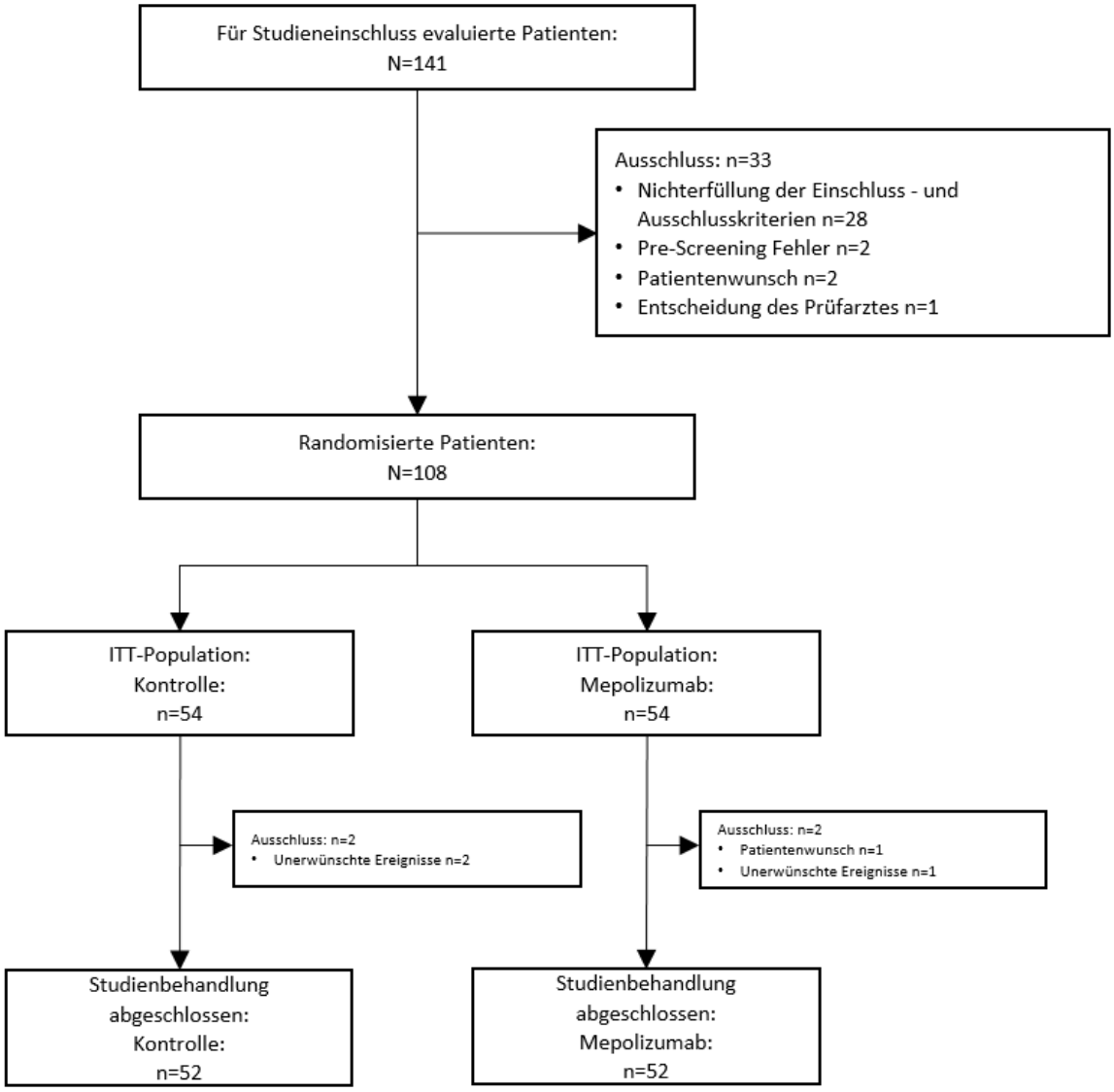

Abbildung 4-26: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie 200622

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-140 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 200662

Studie 200662

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of mepolizumab in the treatment of adolescent and adult subjects with severe hypereosinophilic syndrome.	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 200622 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische Studie.
A

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 200662 handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IRT erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Prüfärzte 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 200662 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 HES-Schub

- Anteil Patienten mit einem HES-Schub
- Zeit bis zum ersten HES-Schub
- Rate an HES-Schüben

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 200662 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu HES-Schub wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen der Endpunkte zu HES-Schub ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zum BIF

- Veränderung des BFI Scores
- BIF Responder

5. 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

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 200662 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zum BIF wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen der Endpunkte zum BIF ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu HES-DS

- Veränderung der HES-DS (am stärksten belastende Symptome)
- Veränderung der am stärksten belastenden HES-DS nach Symptom
- HES-DS (am stärksten belastende Symptome) Responder

9. 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

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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 200662 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu HES-DS wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen der Endpunkte zu HES-DS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Therapieansprechen

13. 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

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

16. 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 200662 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Das Therapieansprechen wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts Therapieansprechen ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schweregrad der Symptome

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 200662 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der Schweregrad der Symptome wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts Schweregrad der Symptome ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu modifizierten MSAS-SF

- Veränderung der modifizierten MSAS-SF
- Modifizierter MSAS-SF Responder

17. 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

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

20. 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 200662 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu modifizierten MSAS-SF wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen Endpunkte zu modifizierten MSAS-SF ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu PROMIS

- Veränderung des PROMIS
- PROMIS Responder

21. 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

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

24. 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 200662 handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu PROMIS wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen Endpunkte zu PROMIS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial

Endpunkte zu SF-36

- Veränderung von SF-36
- SF-36 Responder

25. 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

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

28. 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 200662 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 200662 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
- Schwerwiege Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

29. 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

30. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

31. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

32. 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 200662 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 Sicherheitsendpunke 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.*
- *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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche Tabellen

Der Anhang 4-G befindet sich in einem separaten Dokument.