

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mepolizumab (Nucala)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 B

*Schubförmig remittierende oder refraktäre eosinophile
Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	11
Abkürzungsverzeichnis.....	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	39
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	52
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	63
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	74
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	75
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	78
4.3.1.3.1.2 Morbidität	80

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität	134
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse	157
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	169
4.3.1.3.2.1 A priori geplante Subgruppenanalysen.....	172
4.3.1.3.2.2 Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen	183
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	203
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	203
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	203
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	203
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	204
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	204
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	204
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	207
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	207
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	207
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	207
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	208
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	209
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	209
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	210
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	211
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	211
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	212
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	212
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	212
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	213
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	213
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	213
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	213
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	214
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	223
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	224
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	224
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	224
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	224
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	224
4.6 Referenzliste.....	225
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	231

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	235
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	237
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	240
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	264
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	276
Anhang 4-G : Zusätzliche Tabellen	292

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie MEA115921 (MIRRA) ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52).....	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs.....	32
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	68
Tabelle 4-10: Zusammenfassung der Anamnese und des aktuellen Gesundheitszustandes – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	69
Tabelle 4-11: EGPA-Therapie zu Baseline, BVAS und ACQ-6 Score – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	70
Tabelle 4-12: BVAS-Zustände zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population.....	71
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Mortalität.....	78
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT.....	79
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Remission.....	80
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-20: Ergebnisse für kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon \leq 4 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82

Tabelle 4-21: Ergebnisse für kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag) zu Woche 36 und 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) zu Woche 36 und 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis zum Studienende in Remission bleiben, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis zum Studienende in Remission bleiben, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-28: Kombination von BVAS und OCS mg/Tag (Schwellenwert 4 mg/Tag) zu Woche 36, 48 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-29: Kombination von BVAS und OCS mg/Tag (Schwellenwert 7.5 mg/Tag) zu Woche 36, 48 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zum ersten (schweren) EGPA-Rezidiv	93
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum ersten (schweren) EGPA-Rezidiv in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-34: Ergebnisse für EGPA-Rezidiv – Jahresrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	97
Tabelle 4-35: Ergebnisse für schweres EGPA-Rezidiv – Jahresrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	98
Tabelle 4-36: Operationalisierung von BVAS.....	99
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BVA Score.....	100
Tabelle 4-38: Ergebnisse für kumulierte Dauer mit BVAS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit BVAS=0 an den Wochen 36, 48 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit BVAS=0 innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie, die dann bis Studienende stabil bei BVAS=0 blieben, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Reduktion der oralen Kortikosteroide (OCS)	104
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für tägliche Dosis an oralen Kortikosteroiden (OCS)	105
Tabelle 4-43: Ergebnisse für kumulierte Dauer mit OCS ≤ 4 mg/Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von 0 während den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤ 4 mg während den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤ 7.5 mg während den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-47: Operationalisierung von ACQ-6 Responder	111
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-6-Responder	112
Tabelle 4-49: Ergebnisse für ACQ-6 Responder (minimal wichtiger Unterschied ≤ -0.5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 20-24	112
Tabelle 4-50: Ergebnisse für ACQ-6 Responder (minimal wichtiger Unterschied ≤ -0.5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 48-52	113
Tabelle 4-51: Ergebnisse für ACQ-6 Responder ($\geq 15\%$ Verbesserung, Veränderung ≤ -0.9) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 48-52	115
Tabelle 4-52: Operationalisierung von SNOT-22	117
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SNOT-22	118
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	118
Tabelle 4-55: Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≤ 8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	121
Tabelle 4-56: Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≤ 16.5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	122
Tabelle 4-57: Operationalisierung von dem Fragebogen zur Erfassung der sinusalen Symptomatik	124
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Fragebogen zur Erfassung der sinusalen Symptomatik	124
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Fragebogen zur Erfassung der sinusalen Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	125
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Hospitalisierung	131

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder allgemeine Station) nach Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder allgemeine Station, nur deutsche Patienten) nach Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-64: Operationalisierung von SF-36.....	134
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	136
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	138
Tabelle 4-68: Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS \geq 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	141
Tabelle 4-69: Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS \geq 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	142
Tabelle 4-70: Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS \geq 9.4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	143
Tabelle 4-71: Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS \geq 9.6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	144
Tabelle 4-72: Operationalisierung von WPAI	146
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für WPAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-74: Ergebnisse für WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	148
Tabelle 4-75: Ergebnisse für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	150
Tabelle 4-76: Ergebnisse für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	152
Tabelle 4-77: Ergebnisse WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	154
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen	157
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse.....	158
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-87: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	171
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zu kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS \leq 4 mg/Tag).....	173
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zu Anteil der Patienten in Remission zu Woche 36 und 48 (BVAS=0 und OCS \leq 4 mg/Tag)	175
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv	177
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Eosinophile im Blut zu Baseline.....	177
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zur durchschnittlichen täglichen OCS-Dosis in den letzten 4 Wochen des Behandlungszeitraums.....	179
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zum Anteil der Patienten in Remission (BVAS=0, OCS \leq 4 mg) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis Studienende in Remission bleiben	180
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zur kumulierten Dauer der Remission (BVAS=0, OCS \leq 7.5 mg/Tag).....	181
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zum Anteil der Patienten in Remission zu Woche 36 und 48 (BVAS=0, OCS \leq 7.5mg/Tag).....	182
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zum Anteil der Patienten in Remission (BVAS=0, OCS \leq 7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis Studienende in Remission bleiben	183
Tabelle 4-97: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS \leq 4 mg/Tag)	184
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS \leq 4 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-99: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS \leq 7.5 mg/Tag)	186
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS \leq 7.5 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186

Tabelle 4-101: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und OCS \leq 7.5 mg/Tag) zu Woche 36 und 48	188
Tabelle 4-102: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und OCS \leq 7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen bis Behandlungsende.....	188
Tabelle 4-103: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und OCS-Dosis \leq 7.5 mg/Tag) zu Woche 52.....	189
Tabelle 4-104: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv.....	189
Tabelle 4-105: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Reduktion der oralen Kortikosteroide (Tägliche OCS-Dosis=0 mg/Tag) zu Woche 49 bis 52.....	190
Tabelle 4-106: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Reduktion der oralen Kortikosteroide (Tägliche OCS-Dosis \leq 7.5 mg/Tag) zu Woche 49 bis 52.....	190
Tabelle 4-107: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu ACQ-6 Responder (MID \leq -0.5) zu Woche 48 bis 52.....	191
Tabelle 4-108: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SNOT-22 Responder (MID \leq -8.9) zu Woche 48 bis 52.....	191
Tabelle 4-109: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik zu Woche 49 bis 52.....	192
Tabelle 4-110: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-112: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 Responder (MCS \geq 5 Punkte) zu Woche 52	194
Tabelle 4-113: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 Responder (PCS \geq 5 Punkte) zu Woche 52	195
Tabelle 4-114: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu WPAI Veränderung zu Baseline zu Woche 52.....	195
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	196
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	197
Tabelle 4-117: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-119: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201

Tabelle 4-120: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-121: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien.....	203
Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	204
Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	205
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	205
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	206
Tabelle 4-126: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	206
Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	208
Tabelle 4-128: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	209
Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	209
Tabelle 4-130: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	210
Tabelle 4-131: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	212
Tabelle 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	212
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Studie MEA115921 (MIRRA) ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52).....	215
Tabelle 4-134: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	223
Tabelle 4-135: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials für die Suche nach RCT	232
Tabelle 4-136: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE für die Suche nach RCT	232
Tabelle 4-137: Bibliographische Literaturrecherche in Medline für die Suche nach RCT...	233
Tabelle 4-138: Suchstrategie in clinicaltrials.gov für die Suche nach RCT	235
Tabelle 4-139: Suchstrategie im EU Clinical Trials Register für die Suche nach RCT	236
Tabelle 4-140: Suchstrategie in International Clinical Trials Registry Platform für die Suche nach RCT	236
Tabelle 4-141: Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Registersuche – Indikation EGPA.....	240
Tabelle 4-142: Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>.....	265
Tabelle 4-143: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115921 (MIRRA).....	277

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv“ (ITT) Quelle: (³² GSK, 2017, Abbildung 2.3).....	95
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv“ (ITT) Quelle: (³² GSK, 2017, Abbildung 2.4).....	97
Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des ACQ-6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (³² GSK, 2017, Abbildung 2.8).....	116
Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des SNOT-22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁶ GSK, 2021, Abbildung 2.7).....	120
Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für den Schweregrad des Symptoms „Verstopfte Nase“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁶ GSK, 2021, Abbildung 2.1).....	127
Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf für den Schweregrad des Symptoms „Schmerzen/Druckgefühl im Gesicht“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁶ GSK, 2021, Abbildung 2.1).....	128
Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf für den Schweregrad des Symptoms „Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁶ GSK, 2021, Abbildung 2.1).....	129
Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf für den Schweregrad des Symptoms „Post-nasaler Drip“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁶ GSK, 2021, Abbildung 2.1).....	129
Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf für den Schweregrad des Symptoms „Laufende Nase“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁶ GSK, 2021, Abbildung 2.1).....	130
Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf für die SF-36 PCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (³² GSK, 2017, Abbildung 4.2).....	138
Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf für die SF-36 MCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (³² GSK, 2017, Abbildung 4.2).....	140
Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁸ GSK, 2021, Abbildung 7.11).....	149
Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁸ GSK, 2021, Abbildung 7.12).....	151
Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁸ GSK, 2021, Abbildung 7.13).....	153
Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁸ GSK, 2021, Abbildung 7.14).....	156
Abbildung 4-17: Ergebnisse der a priori Subgruppenanalyse für kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤4 mg/Tag). Hinweis: ein OR >1 zeigt einen Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab gegenüber Kontrolle Quelle: (³² GSK, 2017, Abbildung 2.23).....	174

Abbildung 4-18: Ergebnisse der a priori Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten in Remission zu Woche 36 und 48 (BVAS=0 und OCS \leq 4 mg/Tag). Hinweis: ein OR $>$ 1 zeigt einen Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab gegenüber Kontrolle

Quelle: (³²GSK, 2017, Abbildung 2.24)..... 176

Abbildung 4-19: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie MEA115921 (MIRRA)..... 275

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire - 6
AESI	Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (anti-Neutrophile, zytoplasmatische Antikörper)
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMI	Body-Mass-Index
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
C	Celsius
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUP	Compassionate Use Program
CVT	Cardiac, vascular and thromboembolic (kardial, vaskulär und thromboembolisch)
CYC	Cyclophosphamid
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
EG	Europäische Gemeinschaft
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EULAR	European League Against Rheumatism
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCSP	Global Clinical Safety and Pharmacovigilance
GI/L	Giga (10 ⁹)/Liter
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis

GSK	GlaxoSmithKline
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVIg	Intravenöses Immunglobulin
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist (Langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist)
LAP	Long-term Access Program
LS	Least Squares
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch wichtiger Unterschied)
MCS	Mental Component Score
MD	Mittelwertsdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference (Minimaler wichtiger Unterschied)
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase (ANCA-MPO)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Magnet-Resonanz-Tomographie)

MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Number (Anzahl)
N	Total Number (Gesamtanzahl)
NBB	Nicht berechenbar
OCS	Orale Kortikosteroide
OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PCS	Physical Component Score
PK	Pharmakokinetik
PR3	Proteinase 3 (ANCA-PR3)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QTc(F)	QT-Strecke, korrigiert (Herzrhythmus) nach Fridericia-Formel
RCT	Randomized Controlled Trial
RoW	Rest of world (Rest der Welt)
RR	Relatives Risiko
SABA	Short-acting beta-2-agonist (Kurzwirksamer Beta-2-Agonist)
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
SNOT-22	Sino-nasal Outcome Test-22
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE

TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von besonderem Interesse
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VDI	Vasculitis Damage Index
VerfO	Verfahrensordnung
vs	versus
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment (Arbeitsproduktivität und Aktivitäts Beeinträchtigung)
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment-General Health (Arbeitsproduktivität und Aktivitäts Beeinträchtigung-Allgemeiner Gesundheitszustand)
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.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Nutzendossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Mepolizumab für die von der Indikationserweiterung betroffene Patientengruppe[#] (Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten.

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

Die Festlegung der ZVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 04.12.2020 und lautet: Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrad der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs (³G-BA, 2021). Zuvor fanden zwei weitere Beratungsgespräche mit dem G-BA statt (siehe dazu Modul 3.1.2)

Zur Bestimmung des Zusatznutzens von Mepolizumab gegenüber der ZVT in der o.g. Indikation legt GSK die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie MEA115921 (MIRRA) vor.

Datenquellen

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab im Vergleich zur ZVT bildet die Studie MEA115921 (MIRRA). Die MEA115921 (MIRRA)-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Mepolizumab s.c. als Zusatz zur Standardtherapie (SoC) bei Erwachsenen mit EGPA.

In die 52-wöchige MEA115921 (MIRRA)-Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) eingeschlossen, bei denen EGPA seit ≥ 6 Monaten diagnostiziert wurde, basierend auf der Anamnese oder das Vorhandensein von Asthma plus Eosinophilie ($< 1 \times 10^9/L$ und/oder $> 10\%$ an Leukozyten) plus mindestens 2 der folgenden EGPA-Kriterien (bioptischer Nachweis, Neuropathie, pulmonale Infiltrate, sinunasale Anomalien, Kardiomyopathie, Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagie, ertastbare Purpura, Nachweis von ANCA).

[#] 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.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe 4.3.1.1) identifizierten keine weiteren Studien als die Studie MEA115921 (MIRRA) zur Untersuchung des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zur ZVT.

Extrapolation

Mepolizumab ist zugelassen für Patienten ab 6 Jahren als Zusatzbehandlung bei schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA. In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie MEA115921 (MIRRA) liegen allerdings ausschließlich Daten für erwachsene Patienten vor.

Um den Besonderheiten der pädiatrischen Population Rechnung zu tragen und jegliche Verzögerung in der Entwicklung neuer Therapieoptionen für diese Patientengruppe zu vermeiden, sollten gemäß International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline und EG-Verordnung 1901/2006 neue und verbesserte Therapieoptionen auf Basis von ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger Forschung entwickelt werden, jedoch ohne die pädiatrische Patientengruppe unnötigen klinischen Prüfungen zu unterziehen (⁴EMA, 2001; ⁵EP, 2006). Hier bedarf es einer Abwägung zwischen der Zumutbarkeit einer Wirksamkeitsstudie an Kindern einerseits, insbesondere aufgrund ethischer und operativer Gesichtspunkte, und einem möglichen signifikanten Erkenntnisgewinn andererseits (⁶Lehmann, et al., 2009).

Mit einer geschätzten Prävalenz von 3.89 Fällen pro 100.000 Personen in Deutschland im Jahr 2019 (siehe Kapitel 3.2.3) bei Erwachsenen ist die EGPA bereits eine seltene Erkrankung. Bei der hier relevanten schubförmig remittierende oder refraktäre EGPA liegt die entsprechende Prävalenz sogar bei nur 0.73 Fällen pro 100.000 Personen. Noch seltener ist die Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. So wurden bis 2016 weltweit nur 48 Fälle von EGPA dokumentiert (⁷Giovannini-Chami, et al., 2016)

Ein konventionelles klinisches Entwicklungsprogramm oder auch nur eine kleine klinische Studie für schubförmig remittierende oder refraktäre EGPA wurde deshalb in einer pädiatrischen Population als nicht durchführbar erachtet. Stattdessen wurde eine vollständige Extrapolation (d. h. eine Extrapolation ohne klinische Daten in der pädiatrischen Population mit EGPA) der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der einzigen zulassungsrelevanten Phase-III-Studie MEA115921 (MIRRA) zu EGPA bei Erwachsenen vorgeschlagen, um eine pädiatrische Indikation in der Altersgruppe von 6 bis 17 Jahren zu unterstützen. Ein valider Extrapolationsansatz muss laut EMA folgende Bedingungen bei Erwachsenen und Kindern erfüllen (⁸EMA, 2013):

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

In der Gesamtschau der Evidenz können diese Bedingungen für Mepolizumab als erfüllt angesehen werden. Die vollständige Extrapolation wird durch eine frühere partielle Extrapolation mit Mepolizumab bei einer anderen eosinophilen Erkrankung, dem schweren eosinophilen Asthma, unterstützt, für die die Validität der Extrapolation von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf die pädiatrische Population im Alter von 6 bis 17 Jahren nachgewiesen und im August 2018 in der EU zugelassen wurde. Dies ist relevant, da Asthma eine wesentliche Komponente der EGPA-Erkrankung ist. Die Ergebnisse der wichtigsten Schritte der vollständigen Extrapolationsstrategie, die eine Indikation bei Kindern und Jugendlichen mit EGPA unterstützen, wurden in einem separaten Extrapolationsreport festgehalten (9GSK, 2020).

Die EMA akzeptiert diesen Extrapolationsansatz und hat Mepolizumab am 12.11.2021 als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA zugelassen (10EC, 2021). Nach Auffassung von GSK sollte die Studie MEA115921 (MIRRA) deshalb auch für die Ableitung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation ab 6 Jahren herangezogen werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

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

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden mit der Studie MEA115921 (MIRRA) eine RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Diese Studie ist für die zu bewertende Indikation und die relevanten Patientengruppen aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine valide Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens. Auch im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studie und deren Endpunkte.

Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Faktoren beschrieben. Verzerrungsaspekte werden endpunktübergreifend auf Studienebene und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgt den Vorgaben der Dossievorlage. Die

Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im gesamten Modul 4 wird zur Trennung der Dezimalstellen ein Punkt “.” verwendet (englische Schreibweise). Unter OCS ist die Prednison/Prednisolon-Dosis oder -äquivalent gemeint.

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Studie MEA115921 (MIRRA) ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52)

MEA115921 (MIRRA)-- ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
SUE (tödlich)	- (es traten keine Todesfälle auf)	-
Morbidität		
Remission		
Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤4 mg/Tag)	OR: 0.17 (0.08, 0.37) p<0.001	erheblich
Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤7.5 mg/Tag)	OR: 0.19 (0.10, 0.39) p<0.001	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤4 mg/Tag) zu Woche 36 und 48	OR: 0.06 (0.01, 0.28) p<0.001 RR: 0.09 (0.01, 0.34) ARR: -0.29 (-0.42, -0.18) p<0.001	erheblich

MEA115921 (MIRRA)-- ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤7.5 mg/Tag) zu Woche 36 und 48	OR: 0.14 (0.05, 0.39) p<0.001 RR: 0.25 (0.07, 0.52) ARR: -0.31 (-0.45, -0.15) p<0.001	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen und bis zum Studienende in Remission bleiben	OR: 0.05 (0.01, 0.44) p=0.007 RR: 0.08 (0.00, 0.46) ARR: -0.18 (-0.29, -0.07) p=0.001	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen und bis zum Studienende in Remission bleiben	OR: 0.09 (0.02, 0.43) p=0.003 RR: 0.13 (0.01, 0.48) ARR: -0.21 (-0.33, -0.09) p<0.001	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤4 mg/Tag) zu Woche 52	OR: 0.10 (0.03, 0.37) p<0.001 RR: 0.14 (0.02, 0.43) ARR: -0.26 (-0.39, -0.14) p<0.001	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/Prednisolon ≤7.5 mg/Tag) zu Woche 52	OR: 0.27 (0.11, 0.65) p=0.004 RR: 0.38 (0.17, 0.76) ARR: -0.24 (-0.38, -0.07) p=0.003	erheblich
Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv	HR: 0.322 (0.206, 0.502) p<0.001	erheblich
Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv	HR: 0.505 (0.262, 0.976) p=0.042	gering
EGPA-Rezidiv - Jahresrate	RR: 0.50 (0.36, 0.70) p<0.001	erheblich

MEA115921 (MIRRA)-- ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
schweres EGPA-Rezidiv - Jahresrate	RR: 0.56 (0.28, 1.14) p=0.109	-
BVA Score		
Kumulierte Dauer mit BVAS=0	OR: 0.27 (0.13, 0.55) p<0.001	erheblich
BVAS=0 an den Wochen 36, 48 und 52	OR: 0.68 (0.32, 1.45) p=0.317 RR: 0.75 (0.46, 1.19) ARR: -0.10 (-0.26, 0.06) p=0.284	-
BVAS=0 innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie bis zum Studienende	OR: 0.43 (0.18, 1.03) p=0.059 RR: 0.50 (0.23, 0.99) ARR: -0.15 (-0.29, 0.00) p=0.062	-
Reduktion der oralen Kortikosteroide		
Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von 0 während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode	OR: 0.08 (0.01, 0.45) p=0.004 RR: 0.17 (0.02, 0.68) ARR: -0.15 (-0.26, -0.05) p=0.009	erheblich
Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤4 mg während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode	OR: 0.08 (0.03, 0.25) p<0.001 RR: 0.17 (0.04, 0.40) ARR: -0.35 (-0.49, -0.21) p<0.001	erheblich
Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤7.5 mg während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode	OR: 0.31 (0.15, 0.66) p=0.002 RR: 0.55 (0.33, 0.87) ARR: -0.25 (-0.41, -0.07) p=0.005	erheblich

ACQ-6		
Responder – Woche 20-24	OR: 0.38 (0.16, 0.93) p=0.034 RR: 0.69 (0.40, 1.11) ARR: -0.13 (-0.29, 0.03) p=0.153	-
Responder (MID: ≤-0.5)	OR: 0.60 (0.24, 1.50) p=0.275 RR: 0.82 (0.41, 1.57) ARR: -0.04 (-0.19, 0.10) p=0.683	-
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≤-0.9)	OR: 0.28 (0.06, 1.26) p=0.098 RR: -0.06 (0.41, 1.57) ARR: -0.04 (-0.17, 0.05) p=0.398	-
SNOT-22		
Responder (MID: ≥8.9 Punkte)	OR: 0.36 (0.15, 0.84) p=0.019 RR: 0.54 (0.29, 0.96) ARR: -0.18 (-0.33, -0.02) p=0.038	gering
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥16.5 Punkte)	OR: 0.30 (0.10, 0.88) p=0.028 RR: 0.41 (0.14, 0.95) ARR: -0.15 (-0.28, -0.02) p=0.041	-
Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik		
Verstopfte Nase	OR: 0.73 (0.35, 1.52) p=0.403	-
Schmerzen/Druckgefühl im Gesicht	OR: 0.54 (0.25, 1.16) p=0.115	-
Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns	OR: 0.42 (0.20, 0.89) p=0.023	beträchtlich
Post-nasaler Drip (Gefühl von Flüssigkeit im Rachenraum)	OR: 0.31 (0.15, 0.67) p=0.003	erheblich

Laufende Nase	OR: 0.42 (0.19, 0.89) p=0.023	beträchtlich
Lebensqualität		
SF-36		
Responder (Physical Component Summary, MID: ≥ 5 Punkte)	OR: 0.97 (0.42, 2.24) p=0.936 RR: 0.93 (0.49, 1.67) ARR: -0.02 (-0.17, 0.13) p=0.846	-
Responder (Mental Component Summary, MID: ≥ 5 Punkte)	OR: 1.84 (0.68, 4.98) p=0.227 RR: 1.34 (0.65, 3.19) ARR: 0.06 (-0.08, 0.20) p=0.514	-
Responder (Physical Component Summary, Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 9.4 Punkte)	OR: 1.29 (0.43, 3.87) p=0.646 RR: 1.11 (0.43, 3.19) ARR: 0.01 (-0.11, 0.13) p>0.999	-
Responder (Mental Component Summary, Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 9.6 Punkte)	OR: 0.19 (0.04, 0.94) p=0.042 RR: 0.30 (0.07, 0.98) ARR: -0.11 (-0.22, -0.01) p=0.045	-
Hospitalisierung		
Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder Allgemeinstation)	OR: 0.88 (0.32, 2.47) p=0.813 Unadjustierter OR: 0.84 (0.27, 2.56) RR: 0.87 (0.35, 2.02) ARR: -0.02 (-0.18, 0.12) p=0.804	-
Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder Allgemeinstation, nur deutsche Patienten)	OR: 0.42 (0.02, 9.40) p=0.585 Unadjustierter OR: 0.53 (0.01, 14.52) RR: 0.60 (0.02, 5.63) ARR: -0.13 (-0.67, 0.46) p=1.000	-

WPAI		
Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit	MD: 2.35 (-6.75, 11.44) p=0.608 Hedge's g: 0.12 (-0.35, 0.59)	-
Beeinträchtigungen im Berufsleben aufgrund von Krankheit	MD: -1.57 (-10.56, 7.43) p=0.728 Hedge's g: -0.09 (-0.61, 0.43)	-
Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit	MD: -1.92 (-12.67, 8.83) p=0.722 Hedge's g: -0.09 (-0.62, 0.43)	-
Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit	MD: 5.74 (-1.34, 12.81) p=0.111 Hedge's g: 0.29 (-0.07, 0.65)	-
Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	OR: 2.06 (0.28, 23.43) RR: 1.03 (0.94, 1.14) ARR: 0.03 (-0.05, 0.12) p=0.680	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	OR: 0.54 (0.21, 1.34) RR: 0.61 (0.29, 1.19) ARR: -0.10 (-0.25, 0.04) p=0.209	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	OR: 2.03 (0.10, 121.54) RR: 2.00 (0.18, 54.34) ARR: 0.01 (-0.06, 0.09) p>0.999	-

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Mepolizumab zusätzlich zu SoC bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) im Vergleich zu SoC plus Placebo wurde in der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie MEA115921 (MIRRA) untersucht. In die Studie MEA115921 (MIRRA) waren 136 Patienten eingeschlossen, die zusätzlich zu SoC entweder mit Mepolizumab oder Placebo behandelt wurden. SoC bestand in beiden Behandlungsarmen aus einer Basistherapie mit OCS und gegebenenfalls Immunsuppressiva, die in den 4 Wochen vor Randomisierung stabil sein musste. Bis Woche 4 nach Baseline führen die Patienten mit ihrem stabilen Therapieregime fort. Danach konnten die eingesetzten OCS nach dem Ermessen

des Prüfarztes gemäß einem standardisierten empfohlenen Zeitplan reduziert werden. Eine OCS Reduktion erfolgte demnach nur bei Auftreten einer reduzierten Krankheitsaktivität. Teilnehmer, die eine immunsuppressive Therapie erhielten, mussten vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer eine stabile Dosis einnehmen, wobei eine Reduktion der eingesetzten Immunsuppressiva aus Sicherheitsgründen erlaubt war. Eine Reduktion der OCS-Dosis erfolgte erst mit Beginn einer verringerten Krankheitsaktivität. Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass durch eine Behandlung mit 300 mg Mepolizumab subkutan verabreicht die kumulierte Dauer der klinischen Remission bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA verlängert werden kann. Außerdem sollte die Beständigkeit der Remission geprüft werden. Wie weiter oben unter „Extrapolation“ dargelegt wurden klinische Studien für das vorliegende Anwendungsgebiet in einer pädiatrischen Population aufgrund der Seltenheit der Erkrankung als nicht durchführbar erachtet. Zur Erlangung der Zulassung wurde deshalb eine Extrapolationsstrategie erarbeitet, die von der EMA akzeptiert wurde und am 12.11.2021 zur Zulassung für Mepolizumab als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA führte. Die Studie MEA115921 (MIRRA) sollte deshalb für die Ableitung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation ab 6 Jahren herangezogen werden.

Die Studie MEA115921 (MIRRA) untersuchte patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen. Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einer Studie des höchsten Evidenzgrades und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht. Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zugunsten von Mepolizumab plus SoC im Vergleich zu Placebo plus SoC:

Morbidität

- Remission
- Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv und ersten schweren EGPA-Rezidiv, Jahresrate EGPA-Rezidiv
- BVAS
- ACQ-6
- SNOT-22
- Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik

Lebensqualität

- SF-36 MCS (Responseschwelle nach IQWiG (15%))

Das beobachtete Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Mepolizumab ergab keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial im Vergleich zur ZVT und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Die zusätzliche Gabe von Mepolizumab zu SoC erhöhte die Nebenwirkungslast nicht und es zeigte sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Auch im LAP (long term access program), welches aus dem CUP (compassionate use program) 201607 und der

Studie MEA116841 bestand und Patienten nach Beendigung der Studie MEA115921 (MIRRA) den fortgesetzten Zugang zu Mepolizumab ermöglichte, zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.

Die von der Europäischen Liga gegen Rheuma (*European League Against Rheumatism*, EULAR) empfohlene Definition von Remission umfasst eine inaktive Erkrankung (BVAS=0) und eine Prednison-Dosis von ≤ 7.5 mg/Tag. In der Studie MEA115921 (MIRRA) konnte selbst mit einer stringenteren Definition der Remission von BVAS=0 und einer Prednison-Dosis von ≤ 4 mg/Tag eine Überlegenheit von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden. Die Zusatzbehandlung mit Mepolizumab hatte sowohl einen signifikanten positiven Einfluss auf die Krankheitsaktivität (BVAS), als auch auf die Reduktion von OCS. Auch konnte bei signifikant mehr Patienten eine früh erreichte Remission (bis Woche 24) bis zum Ende des Behandlungszeitraums aufrechterhalten werden.

Auch die Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv und die Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv konnte unter Zusatzbehandlung mit Mepolizumab signifikant verlängert werden. Das Risiko ein EGPA-Rezidiv zu erleiden war unter Mepolizumab um 68% (HR (95% KI): 0.322 (0.206; 0.502)), das Risiko ein schweres EGPA-Rezidiv zu erleiden um 50% (HR (95% KI): 0.505 (0.262; 0.976)) reduziert. Außerdem war die Jahresrate an EGPA-Rezidiven unter Mepolizumab verglichen mit der Kontrollgruppe halbiert (1.14 Rezidive/Jahr vs. 2.27 Rezidive/Jahr). Hervorzuheben ist, dass bei Patienten, die mit Mepolizumab behandelt wurden, die Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv und schweren EGPA-Rezidiv verlängert, die Jahresrate an EGPA-Rezidiven signifikant gesenkt und gleichzeitig die OCS-Dosis reduziert werden konnte.

Während der letzten vier Wochen des Behandlungszeitraums konnte ein signifikant größerer Anteil an Patienten unter Mepolizumab eine OCS-Reduktion erreichen. So lag die tägliche OCS-Dosis in den letzten 4 Wochen bei 43% der Patienten unter Mepolizumab bei ≤ 4 mg, während das nur bei 7% der Patienten in der Kontrollgruppe der Fall war (RR (95% KI): 0.17 (0.04, 0.40)). 18% der Patienten konnten unter Mepolizumab in den letzten 4 Wochen sogar vollständig ohne OCS behandelt werden, was nur bei 3% der Patienten in der Kontrollgruppe möglich war (RR (95% KI): 0.17 (0.02, 0.68)).

Weiterhin zeigte sich im SNOT-22, dass ein signifikant größerer Anteil an Patienten unter Mepolizumab (38% vs. 21%) eine klinisch relevante Verbesserung (≥ 8.9 Punkte) der Symptome der chronischen Rhinosinusitis erreichen konnte (RR (95% KI): 0.54 (0.29, 0.96)). Auch die Symptome „Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns“ (OR (95% KI): 0.42 (0.20, 0.89)), „Post-nasaler Drip“ (OR (95% KI): 0.31 (0.15, 0.67)) und „Laufende Nase“ (OR (95% KI): 0.42 (0.19, 0.89)) konnten unter Mepolizumab signifikant verbessert werden.

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 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 15% der Patienten eine Verbesserung der psychischen Dimension der Lebensqualität ein (MCS), in der Kontrollgruppe erreichten dies nur 4% der Patienten (RR (95% KI): 0.30 (0.07, 0.98)).

Insgesamt verbesserte eine Zusatzbehandlung mit Mepolizumab die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit EGPA bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil. Aus den beobachteten Effekten ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

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 (Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen und zu bewerten.

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

Patientenpopulation

Die für diese Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA.

Intervention

Medikamentöse Zusatztherapie mit Mepolizumab 300 mg s.c. zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit EGPA.

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 18.09.2020 (³G-BA, 2021) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrad der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs.

Endpunkte

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

Mortalität

- schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (tödlich)

Morbidität

- Remission
- EGPA-Rezidiv
- BVAS
- Reduktion der oralen Kortikosteroide
- ACQ-6

- SNOT-22
- Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik
- Hospitalisierung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SF-36
- WPAI

Unerwünschte Ereignisse

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

Studientyp

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Patienten ab 6 Jahren mit mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Arzneimittels, die für dieses Dossier relevant ist.</p> <p>Falls neben der in Einschlusskriterium E1 definierten Population weitere Patienten in der Studienpopulation enthalten sind, für die das Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt ist, wird dies nicht als Ausschlussgrund angesehen.</p>
E2	<p>Intervention: Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene: Mepolizumab 300 mg s.c. Kinder von 6 bis 11 Jahren & ≥ 40kg KG: Mepolizumab 200mg s.c. Kinder von 6 bis 11 Jahren & < 40kg KG: Mepolizumab 100mg s.c.</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der zugelassenen Darreichungsform des Wirkstoffs, auf welche sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p>Vergleichstherapie: eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Schweregrad der Erkrankung (Organ- oder lebensbedrohliche Manifestation), der Symptomatik, der Behandlungsphase und des Krankheitsverlaufs</p> <p>Begründung: Entspricht der Standardtherapie im Anwendungsgebiet.</p>
E4	<p>Endpunkte: Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen <p>Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll, nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA, auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität

Einschlusskriterien	
	<ul style="list-style-type: none"> 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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dokumentiert.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten 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)

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

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

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

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 Studie MEA115921 (MIRRA), herangezogen. Diese stellt die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab im Vergleich zur ZVT dar.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Parallelgruppen-Studie mit 52-wöchiger Behandlungszeit. Die Patienten wurden in zwei Behandlungsarme randomisiert und erhielten alle 4 Wochen entweder 300 mg s.c. Mepolizumab oder Placebo zusätzlich zu SoC.

Patientencharakteristika

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

- Geschlecht
- Alter
- Ethnie
- Region
- Gewichtsgruppen
- Body Mass Index (BMI)
- Erkrankungsdauer
- Anamnese/Vorhandensein von Asthma/Eosinophilie
- Wiederkehrende oder refraktäre Erkrankung
- Anzahl der Rückfälle
- Vorherige medikamentöse Behandlung
- Schwere der Erkrankung
- Behandlung der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) zu Baseline

- Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)
- Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6)
- Lungenfunktionstests
- Immunsuppressive Therapie

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der folgenden Endpunkte dargestellt:

Morbidität

- Remission
 - Remissionsdauer, Responderanalyse
- EGPA-Rezidiv
 - Zeit bis zum ersten (schweren) EGPA-Rezidiv, Jahresrate
- BVAS
 - Responderanalyse
- OCS-Reduktion
 - Responderanalyse
- ACQ-6
 - Responderanalyse
- SNOT-22
 - Veränderung zu Baseline, Responderanalyse
- Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik
 - Anteil der Patienten pro Antwortkategorie zu Woche 49-52
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
- SF-36
 - Veränderung zu Baseline, Responderanalyse

- Hospitalisierung
 - Responderanalyse
- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)
 - 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
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

EGPA muss als chronische Erkrankung betrachtet werden (¹¹Raffray, et al., 2020). Es muss daher eine Abwägung zwischen der Dauer und Intensität der immunsuppressiven Therapie und der Gefahr des Rezidivs mit erhöhter Mortalität und Folgekomplikationen erfolgen. Therapieziele sind die Erreichung einer Remission, die Verhinderung von Rezidiven, die Minimierung der Medikation und Verhinderung von Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen (¹²Raffray, et al., 2018). Es gibt keine wissenschaftlich etablierte Therapie. Die Therapieansätze sind hauptsächlich durch Erkenntnisse von anderen Vaskulitiden abgeleitet (¹³Villanueva, et al., 2020). **Bislang wurde kein Arzneimittel zur Therapie der EGPA in großangelegten prospektiven klinisch- kontrollierten Studien evaluiert. Die MIRRA-Studie wurde in Anlehnung an die EULAR-Empfehlung** (¹⁴Hellmich, et al., 2007) **zur Gestaltung von klinischen Studien bei Patienten mit Vaskulitiden konzipiert.**

Remission

Nach der EULAR-Empfehlung für klinische Studien soll die Krankheitsaktivität eingeteilt werden in Remission, klinisches Ansprechen, Therapierefraktärität und Rezidiv (¹⁴Hellmich, et al., 2007). Nach EULAR ist die Remission definiert als Abwesenheit von Krankheitsaktivität. Damit ist die Remission als Ausdruck für den Gesundheitszustand patientenrelevant. In der Empfehlung wird Remission wie folgt definiert:

Kombination aus Krankheitsaktivität bzw. Krankheitskontrolle (d. h. BVAS=0) und einer Prednisolondosis von ≤ 7.5 mg/Tag über einen längeren Zeitraum. Die EULAR empfiehlt zu Quantifizierung der Krankheitsaktivität den Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). Es

kann nur von einer Remission gesprochen werden, wenn der Patient keine Krankheitsaktivität bei einer stabilen und nur geringen Kortikoiddosis hat, Die EULAR setzt die Grenze hier bei <7.5 mg. In der vorliegenden Studie wurde diese Definition der Remission zusätzlich zu einer stringenteren Definition untersucht, die einen BVAS=0 mit einer OCS-Dosis von ≤ 4.0 mg/Tag zur Erreichung der Remission erfordert. Der BVAS ist der einzige Score der häufig bei Studien zu Vaskulitiden als Maß für die Krankheitsaktivität verwendet wurde (¹⁴Hellmich, et al., 2007). Der BVAS wird häufig auch in der klinischen Routine eingesetzt (¹⁵Batu, et al., 2020). In den tragenden Gründen zur Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V: Änderung der Anlage 1.1 – Ergänzung Buchstabe b (rheumatologische Erkrankungen) vom 15.12.2016 wurde bereits konstatiert, dass zur Einschätzung der Krankheitsaktivität von Vaskulitiden der BVAS dient. Auch gemäß der S1-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Schirmer 2017) soll sich die Diagnostik an BVAS orientieren und hat sich die Einschätzung der Krankheitsaktivität mittels BVAS international durchgesetzt. Neben der Anzahl der Patienten in Remission ist auch die Dauer der Remission von Bedeutung, denn die Mehrheit der Rezidive tritt in den ersten 6 Monaten (=24 Wochen) auf (¹⁴Hellmich, et al., 2007). In dem BVAS sind Items enthalten, die auf Laborwerten und bildgebenden Verfahren beruhen, und jeweils isoliert betrachtet als nicht patientenrelevant angesehen werden könnten. Der BVAS ist aber validiert zur Festlegung der Krankheitsaktivität, die per se als patientenrelevant anzusehen ist. Da in der MIRRA-Studie eine dichotome Ausprägung im Sinne von 0=keine Krankheitsaktivität und ≥ 1 =Krankheitsaktivität verwendet wurde, sind diese bei isolierter Betrachtung als ggf. nicht patientenrelevant anzusehenden Items nicht relevant für die Fragestellung der Krankheitsaktivität und damit der Patientenrelevanz, da bei einem Wert von 0 insgesamt keinerlei Anzeichen für jedwede Art von Krankheitsaktivität vorliegen.

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon <4 mg/Tag)
- kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag)
- Anteil der Patienten in Remission zu Woche 36 und 48
- Anteil der Patienten mit Remission innerhalb der ersten 24 Wochen bis zum Ende des Behandlungszeitraums der Studie
- Anteil der Patienten mit Remission zu Woche 52

EGPA-Rezidiv

Ein EGPA-Rezidiv wird definiert als eine Verschlechterung oder ein Bestehen der aktiven Erkrankung seit der letzten Visite charakterisiert durch:

- Aktive Vaskulitis (BVAS >0)

ODER

- Aktive Asthma Symptome und/oder Anzeichen mit einer korrespondierenden Verschlechterung im ACQ-6 score

ODER

- Aktive nasale und/oder Sinus Erkrankung, mit einer korrespondierenden Verschlechterung mindestens eines Symptoms des Fragebogens zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik

in Verbindung mit einer oder mehr der folgenden Maßnahmen:

- Eine erhöhte Dosis an Kortikosteroiden (einschließlich systemischer Kortikosteroide) auf ≥ 4 mg/Tag Prednisolon Gesamttagesdosis oder Äquivalent ODER
- Eine erhöhte Dosis oder eine zusätzliche immunsuppressive Behandlung ODER
- Hospitalisierung wegen EGPA Verschlechterung

Eine BVAS Untersuchung wurde zum Zeitpunkt des Rezidivs durchgeführt, oder so schnell wie möglich danach. Der Zeitpunkt des Beginn eines Rezidivs wurde definiert als:

- Zeitpunkt des Anstieges der Dosis der OCS-Behandlung, und/oder
- erhöhte Dosis oder eine zusätzliche immunsuppressive Behandlung, und/oder
- Hospitalisierung

in Zusammenhang mit der Verschlechterung im BVAS, der Asthmasymptome oder der sinunasalen Symptome

Ein schweres Rezidiv (als Teilmenge der gesamten Rezidivereignisse) wird definiert als:

- jegliches lebensbedrohliches EGPA-induziertes Ereignis oder ein EGPA-induziertes Ereignis, das ein Organ gefährdet

ODER

- BVAS ≥ 6 (Beteiligung von mindestens 2 Organsystemen zusätzlich zu allgemeinen Symptomen (Myalgie, Arthralgie/Arthritis, Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ oder Gewichtsverlust >2 kg), sofern vorhanden

ODER

- eine Asthma Exazerbation, die eine Hospitalisierung erforderlich macht

ODER

- ein sinunasales Rezidiv, das eine Hospitalisierung erforderlich macht

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv
- Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv
- Jahresrate zu EGPA-Rezidiv
- Jahresrate zu schwerem EGPA-Rezidiv

BVAS

Der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) ist ein validiertes, vom Arzt ausgefülltes Instrument zur umfassenden multisystemischen klinischen Bewertung der Krankheitsaktivität bei systemischer Vaskulitis (¹⁶Luqmani, et al., 1994; ¹⁷Luqmani, et al., 1997; ¹⁸Mukhtyar, et al., 2009). Der BVAS ist in 9 organbasierte Systeme unterteilt, wobei jeder Abschnitt Symptome/Anzeichen enthält, die typisch für die Beteiligung des jeweiligen Organs bei einer systemischen Vaskulitis sind.

Der BVAS dient der Erfassung von Merkmalen, die auf eine bestehende aktive Vaskulitis zurückzuführen sind, nachdem andere Ursachen wie Infektionen, Bluthochdruck, usw. ausgeschlossen wurden. Auf dem Bewertungsbogen wird das Vorhandensein oder Fehlen jedes Merkmals festgehalten. Jedes wird gewichtet, und für jedes System wird ein maximaler Wert vergeben. Die Gesamtwerte für alle 9 Organsysteme geben einen Hinweis auf die Krankheitsaktivität des Patienten zum Zeitpunkt der Bewertung und spiegeln die Notwendigkeit einer Therapie oder einer verstärkten klinischen Überwachung wider.

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- Analyse der kumulierten Dauer mit BVAS=0 mit folgenden Kategorien: 0; >0 bis <12 Wochen; 12 bis <24 Wochen; 24 bis <36 Wochen; oder >36 Wochen
- Anteil der Patienten mit BVAS=0 an den Wochen 36, 48 und 52. Patienten, für die zu diesen Zeitpunkten kein BVAS berichtet wurde (z.B. wegen Studienabbruch) werden als Therapieversager gewertet.
- Anteil der Patienten mit BVAS=0 innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie (d.h. Start der BVAS=0 Periode < Studientag 168), wobei der BVA Score stabil bei 0 bis zum Ende der Behandlungsphase bleibt (Woche 52). Patienten, für die an Woche 52 kein BVAS berichtet wurde (z.B. wegen Studienabbruch) werden als Therapieversager gewertet.

Die Auswertung basiert auf folgenden Methoden (Reihenfolge entsprechend wie oben):

- Proportionales Odds Regressionsmodell für geordnete kategoriale Daten mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline Prednisolon/Prednisolon Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. restliche Welt): Anzahl der Patienten mit Remission je Kategorie und adjustiertes OR mit zugehörigem 95% KI und p-Wert
- Das logistische Regressionsmodell wurde für beide Endpunkte unter Hinzunahme der Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline Prednisolon/Prednisolon Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. Rest der Welt) berechnet.

Reduktion der OCS

Die langfristige Gabe systemisch wirksamer Steroide ist mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert (¹⁹Volmer, et al., 2018). Hierzu gehören unter anderem Osteoporose, Frakturen, Cushing-Syndrome, Diabetes, Hyperglykämie, Psychosen, Katarakt, Glaukom, Infektionen, gastrointestinale Blutungen, schlechte Wundheilung (²⁰Harish, et al., 2020). Sogar die kurzzeitige Gabe von systemischen Steroiden birgt die Gefahr einer Sepsis, einer venösen Thromboembolie und von Frakturen (²¹Bachert, et al., 2021). Zahlreiche Studien legen eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Erhaltungsdosis und Nebenwirkungsrate nahe (²²Chung, et al., 2020). So steigt das Risiko gegenüber keiner OCS-Gabe bei <5 mg auf 1.48, bei 5-10 mg auf 2.19 und bei >10 mg auf 2.34. Des Weiteren ist auch die kumulierte Dosis relevant für das Risiko. Sie hängt direkt proportional mit schweren muskuloskelettalen und ophthalmologischen Komplikationen zusammen (¹⁹Volmer, et al., 2018; ²³Klaustermeyer, et al., 2016). Aus dem Geschilderten ergibt sich, dass jegliche Reduktion der OCS-Dosierung per se relevant für Patienten ist.

Die Definition des Endpunktes gibt vor, dass Patienten bei den folgenden täglichen Dosen an oralen Kortikosteroiden als Responder gewertet werden, womit folgende Analysen im Dossier dargestellt werden:

- Analyse der kumulierten Dauer mit OCS ≤ 4 mg/Tag mit folgenden Kategorien: 0; >0 bis <12 Wochen; 12 bis <24 Wochen; 24 bis <36 Wochen; oder >36 Wochen
- Anteil der Patienten mit täglichem OCS=0 mg/Tag in den letzten 4 Behandlungswochen
- Anteil der Patienten mit täglichem OCS ≤ 4 mg/Tag in den letzten 4 Behandlungswochen
- Anteil der Patienten mit täglichem OCS ≤ 7.5 mg/Tag in den letzten 4 Behandlungswochen

Wenn diese Daten nicht zur Verfügung stehen, da der Patient die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatte, wurde die tägliche OCS-Dosis bestimmt unter Verwendung der 28 Tage vor Studienabbruch.

Die Auswertung basiert auf folgenden Methoden (Reihenfolge entsprechend wie oben):

- Proportionales Odds Regressionsmodell für geordnete kategoriale Daten mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline Prednison/Prednisolon Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. restliche Welt): Anzahl der Patienten mit Remission je Kategorie und adjustiertes OR mit zugehörigem 95% KI und p-Wert

Das logistische Regressionsmodell wurde für beide Endpunkte unter Hinzunahme der Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline Prednisolon/Prednison Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. Rest der Welt) berechnet

ACQ-6

Der ACQ-6 ist ein sechs Fragen umfassender Fragebogen, der als ein Maß für die Asthmakontrolle von Patienten entwickelt wurde, das schnell und einfach ausgefüllt werden kann (²⁴Juniper, et al., 1999; ²⁵Juniper, et al., 2005). Die Fragen sind so gestaltet, dass sie vom Patienten selbst ausgefüllt werden können. Abgefragt wird die Häufigkeit und/oder der Schweregrad der Symptome in der vergangenen Woche (nächtliches Erwachen aufgrund von Symptomen, Symptome beim Aufwachen am Morgen, Aktivitätseinschränkung, Kurzatmigkeit und Keuchen). Die Antwortmöglichkeiten für alle diese Fragen reichen von 0 (keine Beeinträchtigung/Einschränkung) bis 6 (totale Beeinträchtigung/Einschränkung). Die 6. Frage erfasst, wie viele Sprühstöße/Inhalationen eines kurzzeitig wirkenden Bronchodilatators innerhalb der letzten Woche benötigt wurden. Der allgemein akzeptierte MCID für dieses Instrument ist eine Abnahme um ≥ 0.5 des Gesamtscores (²⁵Juniper, et al., 2005). Da die Asthmakontrolle etwas über den Gesundheitszustand aussagt, ist dieser Endpunkt patientenrelevant.

Als Ansprechen wurde definiert, wenn der ACQ-6 Score des letzten Fragebogens, aufgenommen zwischen den Wochen 20-24 oder den Wochen 48-52, minus dem ACQ-6 Score, aufgenommen zur Visite 2 (Baseline) ≤ -0.5 war (für 15% ige Verbesserung ≤ -0.9). Patienten, für die es keinen ACQ-6 während der Wochen 20-24 oder den Wochen 48-52 gab, (z.B. wegen Studienabbruch) wurden als Therapieversager betrachtet.

Der ACQ-6 wurde vom Patienten mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuchs wöchentlich ab der Voruntersuchung bis Woche 60 oder vorzeitigen Ausscheiden ausgefüllt.

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im ACQ-6 Score um ≥ 0.5 Punkte zu Woche 20-24
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im ACQ-6 Score um ≥ 0.5 Punkte zu Woche 48-52
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im ACQ-6 Score um ≥ 0.9 Punkte zu Woche 48-52

SNOT-22

Der Sinunasale Outcome Test-22 (SNOT-22) ist ein qualitativ hochwertiger und weit verbreiteter 22-Item umfassender Fragebogen zur Erfassung der spezifischen Symptome und der Lebensqualität von Patienten mit chronischer Rhinosinuitis (²⁶Liu, et al., 2021). Er ist als Patient-Reported-Outcomes-Tool zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität validiert und steht in verschiedenen Sprachen zur Verfügung- Die 22 Items werden von den Patienten selbst ausgefüllt, basierend auf ihrer Erinnerung an ihre Symptome in den letzten 2 Wochen und auf einer 6-Punkte Likert Skala mit 0=kein Problem und 5=größtmögliches Problem gewertet, so dass der Gesamtscore Werte von 0 bis 110 annehmen kann, wobei eine höhere Punktzahl einen größeren Einfluss des Krankheitszustands auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten anzeigt.. Aufgrund seiner einfachen Anwendbarkeit kann er auch in der klinischen Routine genutzt werden (²⁷Hopkins, et al., 2009). Der MCID für dieses Instrument liegt bei einer Veränderung des SNOT-22-Scores von ≥ 8.9 (²⁷Hopkins, et al., 2009).

In der vorliegenden Studie wurde der SNOT-22 vom Patienten in Papierform bei Visite 2 (Baseline) und zu den Wochen 12, 24, 36 und 52 oder vorzeitigem Ausscheiden ausgefüllt.

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- Veränderung des SNOT-22 Scores zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im SNOT-22 Score um ≥ 8.9 Punkte zu Woche 48-52
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im SNOT-22 Score um ≥ 16.5 Punkte zu Woche 48-52

Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik:

Zusätzlich zum SNOT-22 wurden die Patienten gebeten, die folgenden sinunasalen Symptome wöchentlich ab Screening bis Woche 60 oder Ausscheiden aus der Studie mittels eines elektronischen Tagebuchs zu bewerten. Die Frage lautete *“Bewerten Sie bitte Ihre Sinus und nasalen Symptome der letzten Woche, und ordnen Sie jedem Symptom eine der folgenden Kategorien zu: sehr schwerwiegend; schwerwiegend; moderat; leicht; nicht vorhanden.”*

- Laufende Nase
- Post-nasaler Ausfluss (Gefühl von Flüssigkeit im Rachenraum)
- Schmerzen/Druckgefühl im Gesicht
- Verlust oder Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns
- Verstopfte Nase

Der Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik wurde mit Hilfe externer Experten entwickelt und diente dem kontinuierlichen Monitoring wesentlicher sinunasaler Symptome. Daher war dies kein prä-spezifizierter Endpunkt.

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- Anteil der Patienten pro Antwortkategorie zu Woche 49-52

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Der SF-36 ist ein in der Nutzenbewertung etabliertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität.

Der SF-36 (Version 2) ist ein Fragebogen mit 36 Items, der die allgemeine, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) in unterschiedlichen Bereichen und Situationen erfasst (²⁸Ware Jr, et al., 1992; ²⁹Ware Jr, 2000). Der Standardfragebogen in 4-wöchigen Abständen wurde verwendet. Dieser erfasst 8 Domänen: körperliche Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit, Einschränkungen von alltäglichen Aktivitäten aufgrund der physischen Gesundheit (körperliche Rollenfunktion), körperliche Schmerzen, psychisches Wohlbefinden, Einschränkungen von alltäglichen Aktivitäten aufgrund emotionaler Probleme (Emotionale Rollenfunktion), Vitalität, allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Der SF-36 vergibt einen Score für jede dieser Domänen sowie Gesamt (Komponenten-) Scores für physische und mentale Gesundheit. Die Domänen werden bewertet auf einer Skala von 0-100, wobei höhere Werte auf einen besseren Gesundheitsstatus hinweisen.

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- Veränderung im Vergleich zu Baseline im SF-36 Physical Component Summary Scores
- Veränderung im Vergleich zu Baseline im SF-36 Mental Component Summary Scores
- Anteil Patienten mit einer Verbesserung 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)

Hospitalisierungen

Hospitalisierung zu jedem Zeitpunkt nach Baseline: Ein Ereignis wird definiert als jeder Krankenhausaufenthalt eines Patienten, der mindestens 24 Stunden dauerte (Intensivstation oder Normalstation) zu jedem Zeitpunkt nach Baseline.

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- Anteil der Patienten, die mindestens einen Tag im Krankenhaus behandelt wurden

WPAI

Der WPAI Fragebogen (General Health Version 2.0) ist ein Instrument, um Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten zu messen. Er misst die Auswirkung von gesundheitlichen Problemen auf die Fähigkeit zu arbeiten und Alltagsaktivitäten zu bewältigen (³⁰Reilly, et al., 1993). Die Patienten füllten den WPAI Fragebogen zu Baseline und den Wochen 12, 24, 36 und 52 oder der Visite bei vorzeitigem Studienende aus. Der WPAI besteht aus 6 Fragen, die Abwesenheit, Anwesenheit (verminderte Effektivität bei der Arbeit), Produktivitätsverlust insgesamt (Abwesenheit plus Anwesenheit), und Beeinträchtigungen der Alltagsaktivität erfassen. Der validierte Fragebogen erfasst Daten der letzten 7 Tage. WPAI Ergebnisse werden als prozentuale Verschlechterungen erfasst, wobei ein höherer Prozentwert auf eine stärkere Beeinträchtigung und verminderte Produktivität hinweist (³⁰Reilly, et al., 1993;³¹Reilly, 2021). Die Veränderung im WPAI zwischen Baseline und Woche 52 wird aus den 4 Domänen berechnet. Der prozentuale Anteil der versäumten Arbeitszeit aufgrund von Krankheit, der prozentuale Anteil der Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit, der prozentuale Anteil der Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit und der prozentuale Anteil der Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit wird aufgenommen.

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- Veränderung im Vergleich zu Baseline zu WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) zu Woche 52
- Veränderung im Vergleich zu Baseline zu WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) zu Woche 52
- Veränderung im Vergleich zu Baseline zu WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) zu Woche 52
- Veränderung im Vergleich zu Baseline zu WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) zu Woche 52

Sicherheit

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

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

Für diese Endpunkte wurden innerhalb der Studie keine unterschiedlichen Operationalisierungen verwendet. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung der unerwünschten Ereignisse, sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die Studie MEA115921 (MIRRA) ist die einzige Studie, die für die Nutzenbewertung als relevant eingestuft wurde. Eine Meta-Analyse wurde deshalb nicht durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

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

A priori definierte Sensitivitätsanalysen:

Für die primären und sekundären Endpunkte wurden im Studienbericht (³²GSK, 2017) „Tipping point“-Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Studienergebnisse in Bezug auf die Handhabung mit fehlenden Werten („missing values“) zu untersuchen.

Außerdem wurden weitere Analysen durchgeführt, um den Einfluss des de jure Estimands zu adressieren. Bei diesen Analysen wurden Patienten, die die Behandlung abbrachen nach dem Datum des Behandlungsabbruchs als „nicht in Remission“ ausgewertet.

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:

Subgruppenkategorien bei Wirksamkeitsendpunkten:

- Region: (Nord Amerika, Europa, Japan) [1]
- Alter (<50; ≥50)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie: (Afrikanisch Amerikanisch/Afrikanische Herkunft, weiß, asiatisch, andere) [2]
- Begleittherapie mit Immunsuppressiva: (ja/ nein)
- Dauer der EGPA-Erkrankung (≤4 Jahre, >4 Jahre)
- Eosinophilen zu Baseline (≤0.150 GI/L; >0.150 GI/L) [3]
- VDI Score zu Baseline (<5; ≥5)

[1] Für die Subgruppenanalysen nach Region wurden Japan und Europa aufgrund geringer Fallzahlen zusammengefasst

[2] Für die Subgruppenanalysen nach Ethnie wurden afrikanisch amerikanische Patienten/ Patienten afrikanischer Herkunft, asiatische Patienten und Patienten anderer Ethnie aufgrund geringer Fallzahlen zusammengefasst

[3] im RAP wurden die Kategorien ≤0.200 GI/L, >0.200 GI/L definiert, aber nach Entblindung geändert, um konsistent mit anderen Mepolizumab Studien zu sein

Subgruppenkategorien bei Sicherheitsendpunkten:

- Alter (<65; ≥65)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie: (Afrikanisch Amerikanisch/Afrikanische Herkunft, weiß, asiatisch, andere)

Weitere Subgruppenanalysen wurden für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie nach Entblindung durchgeführt:

- BVAS zu Baseline (0, >0)

- OCS zu Baseline (≤ 7.5 mg, >7.5 mg ≤ 12 mg, >12 mg ≤ 20 mg, >20 mg)
- Gewicht zu Baseline (≤ 70 kg, >70 kg ≤ 85 kg, >85 kg)

Im Weiteren wird für die für den Studienbericht durchgeführten Subgruppenanalysen, also die a priori geplanten, sowie für die nach Entblindung durchgeführten, der Begriff „a priori“ verwendet.

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 (<50 ; ≥ 50)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Region: (Europa; Rest der Welt)
- Eosinophilenwerte zu Baseline (≤ 0.150 GI/L; >0.150 GI/L)
- Dauer der EGPA-Erkrankung (≤ 4 Jahre; >4 Jahre)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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.

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

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

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.

- *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.

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 4-3: 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
MEA115921 (2016N301343_01) (MIRRA)*	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Mepolizumab 300 mg s.c. + SoC, Placebo s.c. + SoC
*im Anschluss an die Studie MEA115921 (MIRRA) konnten Patienten in das LAP (long term access program), bestehend aus dem CUP 201607 und der Studie MEA116841, aufgenommen werden, um auch langfristigen Zugang zu Mepolizumab zu erhalten. Gegenstand dieses Dossiers ist die 52-wöchige Studie MEA115921, da nur für diese vergleichende und zum Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab geeignete Daten vorliegen					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

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 179 Zitationen (20 in MEDLINE, 122 in Embase und 37 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 50 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Duplikate handelte.

Selektion relevanter Studien

Die nach Deduplikation verbliebenen 129 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 = 110). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 19), 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. Alle Treffer aus der bibliographischen Recherche sind der RCT MEA115921 zuzuordnen. Dementsprechend wurde durch die bibliographische Recherche eine Studie identifiziert, die für den direkten Vergleich

geeignet ist. Der vollständige Screening-Prozess ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-1 dargestellt.

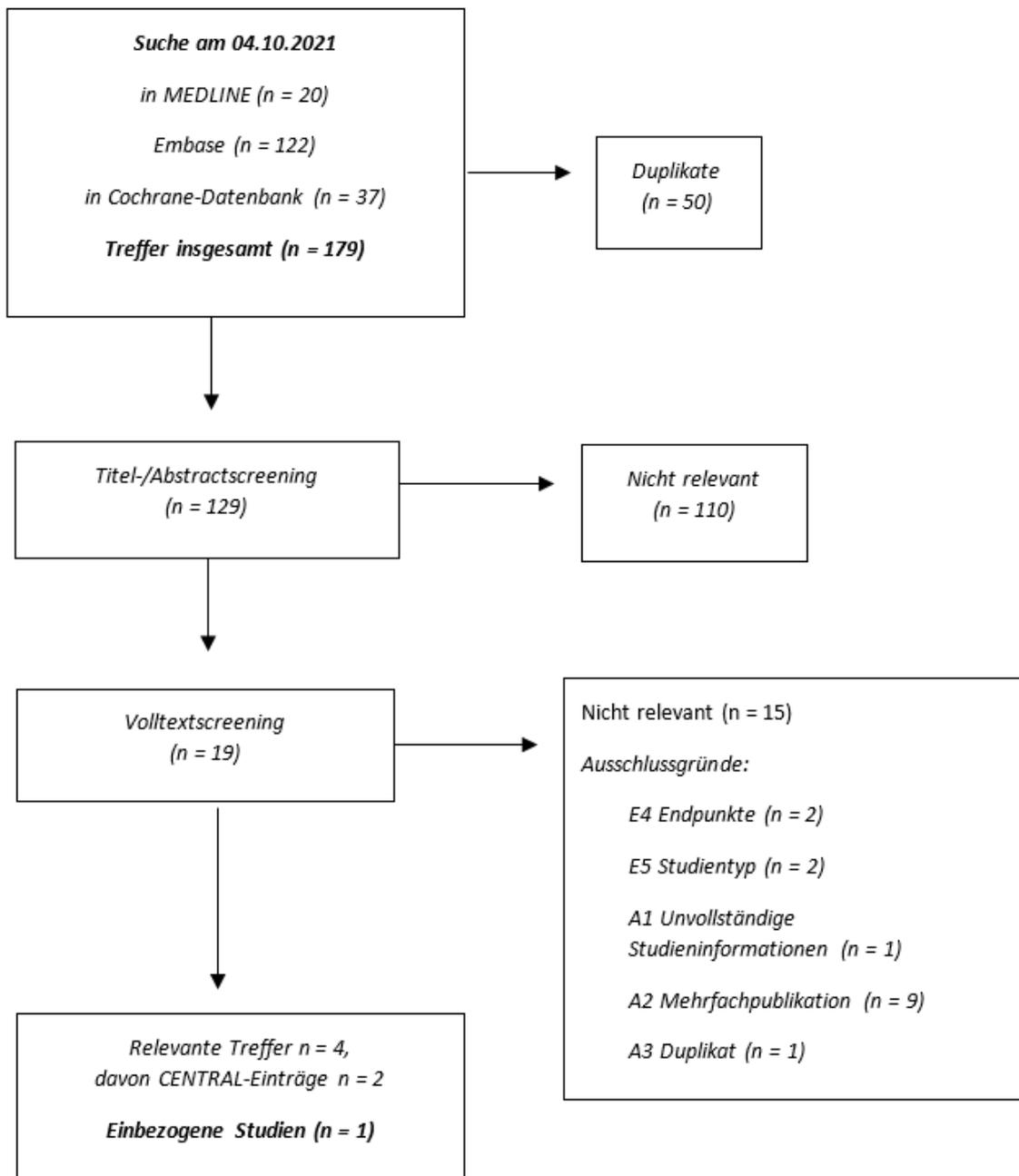


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-3) 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 4-5: 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)
MEA11592 1 (MIRRA)	ClinicalTrials.gov NCT02020889 (³³ ClinicalTrials.gov, 2013) EUCTR EudraCT 2012-004385-17 (³⁴ EUCTR, 2013) WHOICTRP NCT02020889 (³⁵ ICTRP, 2013) EudraCT 2012-004385-17- BE [(³⁶ ICTRP, 2013) AMIce 2012-004385-17 (³⁷ GSK, 2017)	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 4-5 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.

04.10.2021

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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 4-6: 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						
MEA11 5921 (MIRRA)	ja	ja	nein	ja (³² GSK, 2017)	ja (³³ Clinical Trials.gov, 2013; ³⁴ EUCTR, 2013; ³⁵ ICTRP, 2013; ³⁶ ICTRP, 2013) (³⁷ GSK, 2017)	ja (³⁸ Wechsler, et al., 2017; ³⁹ Steinfeld, et al., 2019; ⁴⁰ CCRCT, 2014; ⁴¹ CCRCT, 2013)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MEA115921 (MIRRA) *	RCT, doppelblind, kontrolliert, Parallelgruppen, multizentrisch	Erwachsene (≥18 Jahre), diagnostiziert mit EGPA seit ≥6 Monaten, basierend auf einer Asthma- Vorgeschichte oder bestehendem Asthma <u>plus</u> Eosinophilie ($<1 \times 10^9/L$ und/oder >10% an Leukozyten) <u>plus</u> mindestens 2 der folgenden EGPA- Nachweise (Biopsie, Neuropathie, pulmonale Infiltrate, sinunale Abnormitäten, Kardiomyopathie, Glomerulonephritis, alveolare Hämorrhagie, palpierbare Purpura, ANCA positiv)	Interventionsgruppe: 300 mg Mepolizumab + SoC (n=68) Kontrollgruppe: Placebo + SoC (n=68)	Behandlung: 52 Wochen Kein Datenschnitt, keine Interimsanalyse	31 Zentren in 9 Ländern: Belgien, Kanada, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Spanien, UK, USA 5. Feb 2014 – 05. Sept 2016	Ko-Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Kumulierte Dauer der Remission wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤4 mg/Tag über 52 Wochen definiert ist • Anteil Patienten in Remission, sowohl zu Woche 36 als auch zu Woche 48, wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤4 mg/Tag definiert ist Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten gesicherten EGPA-Rezidiv • Anteil Patienten mit durchschnittlicher täglicher OCS-Dosis während der letzten 4 Wochen der Studienbehandlung (48 bis 52) in jeder der folgenden Kategorien: 0, >0 bis ≤4 mg; >4 bis ≤7.5 mg, >7.5 mg • Anteil Patienten in jeder Behandlungsgruppe, die eine Remission erreichen

innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie und dann bis zum Behandlungsende in Remission bleiben, wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag definiert ist

- Anteil Patienten, die Remission erreichten in jeder der folgenden Kategorien: Null; >0 bis <12 Wochen; 12 bis <24 Wochen; 24 bis <36 Wochen; oder ≥ 36 Wochen, wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤ 7.5 mg/Tag über 52 Wochen definiert ist
- Anteil Patienten in Remission, sowohl zu Woche 36 als auch zu Woche 48, wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤ 7.5 mg/Tag definiert ist
- Anteil Patienten in jeder Behandlungsgruppe, die eine Remission erreichen innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie und dann bis zum Behandlungsende in Remission bleiben, wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤ 7.5 mg/Tag definiert ist

Weitere Endpunkte:

- EGPA-Rezidiv Jahresrate

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- BVAS
- Reduktion der oralen Kortikosteroide
- ACQ-6
- SNOT-22
- Fragebogen zur Erfassung sinusaaler Symptomatik
- SF-36
- Hospitalisierung
- WPAI
- Sicherheit

*im Anschluss an die Studie MEA115921 (MIRRA) konnten Patienten in das LAP (long term access program), bestehend aus dem CUP 201607 und der Studie MEA116841, aufgenommen werden, um auch langfristigen Zugang zu Mepolizumab zu erhalten. Insgesamt wurden 115 (85%) der Patienten, die in der Studie MEA115921 (MIRRA) eingeschlossen waren, aufgenommen. Gegenstand dieses Dossiers ist die 52-wöchige Studie MEA115921, da nur für diese vergleichende und zum Nachweis des Zusatznutzens von Mepolizumab geeignete Daten vorliegen

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

Studie	Mepolizumab	Kontrolle	SoC
MEA115921 (MIRRA)	Mepolizumab 300 mg 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 eine OCS-Hintergrundtherapie mit oder ohne immunsuppressive Behandlung umfasste und in den 4 Wochen vor Randomisierung stabil sein musste. Bis Woche 4 nach Baseline fuhren die Patienten mit ihrem stabilen Therapieregime fort. Danach konnten die eingesetzten OCS nach dem Ermessen des Prüfarztes gemäß einem standardisierten empfohlenen Zeitplan reduziert werden. Eine OCS Reduktion erfolgte demnach nur bei Auftreten einer reduzierten Krankheitsaktivität. Teilnehmer, die eine immunsuppressive Therapie erhielten, mussten vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer eine stabile Dosis einnehmen, wobei eine Reduktion der eingesetzten Immunsuppressiva aus Sicherheitsgründen erlaubt war.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie MEA115921 (MIRRA) Gruppe	Kontrolle N=68	Mepolizumab N=68	Gesamt N=136
Geschlecht, n (%)			
weiblich	38 (56)	42 (62)	80 (59)
männlich	30 (44)	26 (38)	56 (41)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	48.2 (14.32)	48.7 (12.39)	48.5 (13.34)
Min/Max	22/71	20/71	20/71
Altersgruppe n (%)			
<65 Jahre	59 (87)	60 (88)	119 (88)
≥65 Jahre	9 (13)	8 (12)	17 (13)
Ethnizität, n (%)			
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	66 (97)	67 (99)	133 (98)
hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (3)	1 (1)	3 (2)

Ethnie, n (%)			
Weißer (Kaukasier)	61 (90)	64 (94)	125 (92)
Asiaten	5 (7)	3 (4)	8 (6)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0)	1 (1)	1 (<1)
Andere	2 (3)	0 (0)	2 (1)
Gewichtsguppe (post-hoc), n (%)			
≤70 kg	19 (28)	20 (29)	39 (29)
>70 kg bis ≤85 kg	23 (34)	29 (43)	52 (38)
>85 kg	26 (38)	19 (28)	45 (33)
BMI (kg/m²)			
Mittelwert (SD)	28.22 (5.723) ¹	27.46 (4.428)	27.84 (5.107) ²
Median	27.21	27.63	27.25
Min/Max	16.7/44.6	17.7/38.5	16.7/44.6
¹ n=67			
² n=135			
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 5)			

Tabelle 4-10: Zusammenfassung der Anamnese und des aktuellen Gesundheitszustandes – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie MEA115921 (MIRRA) Gruppe	Kontrolle N=68	Mepolizumab N=68	Gesamt N=136
EGPA-Dauer (Jahre)			
Mittelwert (SD)	5.85 (4.855)	5.24 (4.398)	5.54 (4.626)
Median	4.58	3.98	4.15
Min/Max	0.5/21.2	0.7/25.9	0.5/25.9
Anamnese/Vorliegen von Asthma plus Eosinophilie (>1x10⁹/L), n (%)			
Sinunasale Auffälligkeiten	64 (94)	64 (94)	128 (94)
Pulmonale Infiltrate, nicht fixiert	48 (71)	50 (74)	98 (72)
Biopsie ¹	31 (46)	25 (37)	56 (41)
Neuropathie, mono oder poly ²	24 (35)	32 (47)	56 (41)
ANCA positiv (MPO oder PR3)	13 (19)	13 (19)	26 (19)
Kardiomyopathie ³	7 (10)	13 (19)	20 (15)
Palpierbare Purpura	8 (12)	9 (13)	17 (13)
Alveolare Blutung ⁴	1 (1)	3 (4)	4 (3)
Glomerulonephritis ⁵	0	1 (1)	1 (<1)

Studie MEA115921 (MIRRA) Gruppe	Kontrolle N=68	Mepolizumab N=68	Gesamt N=136
Wiederkehrende oder refraktäre Erkrankung, n (%)			
Anamnese von ≥ 1 bestätigten Rezidiv innerhalb der letzten 2 Jahre	49 (72)	51 (75)	100 (74)
Refraktäre Erkrankung	40 (59)	34 (50)	74 (54)
Wiederkehr von EGPA Symptomen mit OCS-Behandlung	35 (51)	33 (49)	68 (50)
Fehlschlag der Induktions-Therapie	5 (7)	1 (1)	6 (4)
EGPA-Rückfälle der vergangenen 2 Jahre, n (%)			
n	67	68	135
0	3 (4)	2 (3)	5 (4)
1	19 (28)	20 (29)	39 (29)
2	12 (18)	22 (32)	34 (25)
3–5	18 (26)	15 (22)	33 (24)
>5	15 (22)	9 (13)	24 (18)
Vorherige medikamentöse Therapie, n (%)			
Immunsuppressiva	49 (72)	56 (82)	105 (77)
Cyclophosphamid Behandlung	22 (32)	24 (35)	46 (34)
Schwerwiegende Erkrankung, n (%)			
Aufnahme Intensivstation	13 (19)	8 (12)	21 (15)
EGPA-Komplikationen	5 (7)	6 (9)	11 (8)
Massive pulmonale Blutung oder Atemstillstand	3 (4)	3 (4)	6 (4)
Kongestives Herzversagen	2 (3)	4 (6)	6 (4)
Zerebrovaskuläres Ereignis	1 (1)	1 (1)	2 (1)
1: Eine Biopsie, die histologisch eine eosinophile Vasculitis, oder perivaskuläre eosinophile Infiltrate oder eine Eosinophil-reiche granulomatöse Entzündung nachweist			
2: Motorische Defizite oder Störung der Nervenleitung			
3: Festgestellt durch Echokardiographie oder MRT			
4: Bestimmt durch bronchoalveoläre Spülung			
5: Hämaturie, rote Blutzellverbände; Proteinurie			
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 6)			

Tabelle 4-11: EGPA-Therapie zu Baseline, BVAS und ACQ-6 Score – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, ITT-Population

Studie MEA115921 (MIRRA) Gruppe	Kontrolle N=68	Mepolizumab N=68	Gesamt N=136
OCS-Tagesdosis¹ (mg)			
Mittelwert (SD)	15.02 (8.639)	14.79 (7.533)	14.91 (8.076)

Studie MEA115921 (MIRRA) Gruppe	Kontrolle N=68	Mepolizumab N=68	Gesamt N=136
Median	11.0	12.0	12.0
Min/Max	7.5 / 50.0	7.5 / 40.0	7.5 / 50.0
OCS-Tagesdosis¹ – Kategorien, n (%)			
≤7.5 mg	12 (18)	6 (9)	18 (13)
>7.5 - ≤12 mg	24 (35)	31 (46)	55 (40)
>12 - ≤20 mg	22 (32)	20 (29)	42 (31)
>20 mg	10 (15)	11 (16)	21 (15)
Immunsuppressiva², n (%)			
Ja	31 (46)	41 (60)	72 (53)
Nein	37 (54)	27 (40)	64 (47)
BVAS			
Mittelwert (SD)	3.5 (4.41)	3.1 (5.0)	3.3 (4.7)
Median	2.0	1.0	1.0
Min/Max	0 / 19	0 / 22	0 / 22
ACQ-6 Score Kategorie^{3,4} n (%)			
≤0.75	19 (28)	23 (34)	42 (31)
>0.75 - <1.5	21 (31)	19 (28)	40 (29)
≥1.5	28 (41)	26 (38)	54 (40)
1: Prednison/Prednisolon oder Äquivalent			
2: Aza thioprin, Methotrexat, mykopenolische Säure, Cyclosporin etc.			
3: ACQ-5 Score ≤0.75 = gut kontrolliertes Asthma, >0.75 - <1.5 = einige Lücken bei der Asthma-Kontrolle, ≥1.5 = schlecht kontrolliertes Asthma			
4: Post hoc aufsummiert			
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 7)			

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

Studie MEA115921 (MIRRA) Gruppe Organsysteme	Kontrolle N=68	Mepolizumab N=68	Gesamt N=136
Jeglicher Zustand (BVAS>0)	48 (71)	37 (54)	85 (63)
Allgemein			
Jeglicher Zustand	12 (18)	7 (10)	19 (14)
Myalgie	7 (10)	5 (7)	12 (9)
Arthralgie/Arthritis	8 (12)	4 (6)	12 (9)
Fieber >38 Grad	1 (1)	0	1 (<1)
Haut			
Jeglicher Zustand	5 (7)	3 (4)	8 (6)
Purpura	3 (4)	1 (1)	4 (3)
Andere Haut-Vaskulitis	3 (4)	2 (3)	5 (4)

Studie MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab	Gesamt
Gruppe	N=68	N=68	N=136
Organsysteme			
Schleimhaut-Membranen/Augen			
Jeglicher Zustand	4 (6)	4 (6)	8 (6)
Geschwüre im Mund	1 (1)	2 (3)	3 (2)
Konjunktivitis, Blepharitis, Keratitis	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Verschwommenes Sehen	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Veränderungen an der Retina	1 (1)	0	1 (<1)
HNO			
Jeglicher Zustand	36 (53)	28 (41)	64 (47)
Blutiger nasaler Ausfluss, Krusten, Geschwüre, Granulosen	13 (19)	6 (9)	19 (14)
Paranasale Sinus-Beteiligung	33 (49)	25 (37)	58 (43)
Konduktiver Hörverlust	2 (3)	0 (0)	2 (1)
Sensoneuraler Hörverlust	1 (1)	2 (3)	3 (2)
Brustkorb			
Jeglicher Zustand	25 (37)	22 (32)	47 (35)
Keuchen	25 (37)	22 (32)	47 (35)
Knötchen oder Kavitäten	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Infiltrate	2 (3)	0 (0)	2 (1)
Einbeziehung der Endobronchien	0 (0)	1 (1)	1 (<1)
Kardiovaskulär			
Jeglicher Zustand	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Valvuläre Herzerkrankung	0	1 (1)	1 (<1)
Kardiomyopathie	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Kongestives Herzversagen	0	1 (1)	1 (<1)
Abdominal			
Jeglicher Zustand	1 (1)	2 (3)	3 (2)
Blutiger Durchfall	0 (0)	2 (3)	2 (1)
Ischämischer Abdominalschmerz	1 (1)	0 (0)	1 (<1)
Renal			
Jeglicher Zustand	6 (9)	2 (3)	8 (6)
Bluthochdruck	6 (9)	2 (3)	8 (6)
Hämaturie ≥ 10 RBCs/hpf	1 (1)	0	1 (<1)
Nervensystem			
Jeglicher Zustand	9 (13)	12 (18)	21 (15)
Kopfschmerzen	5 (7)	2 (3)	7 (5)
Meningitis	1 (1)	0 (0)	1 (<1)

Studie MEA115921 (MIRRA) Gruppe Organsysteme	Kontrolle N=68	Mepolizumab N=68	Gesamt N=136
Organisch bedingte Konfusion	1 (1)	0 (0)	1 (<1)
Sensorische periphere Neuropathie	5 (7)	10 (15)	15 (11)
Mononeuritis multiplex	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Andere			
Jeglicher Zustand	4 (6)	2 (3)	6 (4)
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 8)			

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

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

Die Studie MEA115921 (MIRRA) ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase III Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Mepolizumab s.c. als Zusatz zur Standardtherapie bei Erwachsenen mit EGPA.

Die Studienmedikation wurde alle 4 Wochen über 52 Wochen verabreicht.

Die Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre alt) diagnostiziert mit EGPA, basierend auf einer Asthma-Vorgeschichte oder bestehendem Asthma plus Eosinophilie ($< 1 \times 10^9/L$ und/oder $> 10\%$ an Leukozyten) plus mindestens 2 der folgenden EGPA-Nachweise (über Biopsie, Neuropathie, pulmonale Infiltrate, sinunasale Abnormitäten, Kardiomyopathie, Glomerulonephritis, alveolare Hämorrhagie, palpierbare Purpura, ANCA positiv). Die Patienten erhielten insgesamt 13 Dosen von Mepolizumab 300 mg oder Placebo, subkutan verabreicht mit einer vorgefüllten Sicherheitsspritze alle vier Wochen zusätzlich zu SoC. Die letzte Dosis der Studienbehandlung wurde in Woche 52 verabreicht, gefolgt von einer 8-wöchigen Nachbeobachtungsphase.

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 (⁴²EMA, 2021) und die Standardtherapie, die die Patienten in beiden Armen erhielten, entspricht der leitliniengerechten Standardtherapie für EGPA (⁴³Schirmer, et al., 2017). Weiterhin entsprechen die demografischen Merkmale wie Alter- und Geschlechtsverteilung der Patienten in der Studie denen der Patienten im deutschen Versorgungsalltag (Modul 3.2.3, (⁴⁴Häckl, 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	Adequate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MEA115921 (MIRRA)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Es sind keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Anzeichen für endpunktübergreifende Verzerrungen erkennbar.

Demnach wird das Verzerrungspotenzial der Studie MEA115921 (MIRRA) als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studie	Mortalität	Morbidität								Lebensqualität			Unerwünschte Ereignisse				
	SUEs (tödlich)	Remission	EGPA-Rezidiv	BVA Score	Reduktion OCS	ACQ-6	SNOT-22	Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik		ACQ-5	SF-36	Hospitalisierung	WPAI	UEs	SUEs	Studienabbruch wegen UEs	UEs von besonderem Interesse
MEA115921 (MIRRA)	ja	ja	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 4.2.5.2). 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 finden sich im entsprechenden Kapitel zur Operationalisierung der Endpunkte:

- ACQ-6
- SNOT-22
- SF-36: PCS, MCS

4.3.1.3.1 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
MEA115921 (MIRRA)	Schwerwiegende unerwünschte tödlich verlaufende Ereignisse werden entsprechend MedDRA kodiert und nach Preferred Term (PT) und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Es werden Schwerwiegende UEs (SUEs), die im Rahmen der 52-wöchigen Behandlungsperiode aufgetreten sind, gezählt.

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Mortalität wurde als Sicherheitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population.

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

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

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

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (tödlich) – Woche	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)		
	Population	SAF
	N	68
	Anzahl der Todesfälle, n (%)	0
		1 (1)
Quelle: ⁽³²⁾ GSK, 2017, Tabelle 3.13)		

In der Studie MEA115921 (MIRRA) kam es zu einem Todesfall in der Mepolizumab-Gruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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

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

4.3.13.1.2 Morbidität

4.3.13.1.2.1 Remission – 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 Remission

Studie	Operationalisierung
MEA115921 (MIRRA)	<p>Die Remission ist in der Studie MEA1 15921 (MIRRA) ein zusammengesetzter Endpunkt aus der Krankheitsaktivität bzw. Krankheitskontrolle gemessen mit dem BVAS und der täglichen OCS-Dosis.</p> <p>Für die Endpunkte zu EGPA Remission wurden zwei Definitionen herangezogen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erreichen von BVAS=0 und einer OCS-Dosis ≤ 4 mg/Tag 2. Erreichen von BVAS=0 und einer OCS-Dosis ≤ 7.5 mg/Tag. <p>Der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) ist ein validiertes, vom Arzt ausgefülltes Instrument zur umfassenden multisystemischen klinischen Bewertung der Krankheitsaktivität bei systemischer Vaskulitis (¹⁶Luqmani, et al., 1994; ¹⁷Luqmani, et al., 1997; ¹⁸Mukhtyar, et al., 2009). Der BVAS ist in 9 organbasierte Systeme unterteilt, wobei jeder Abschnitt Symptome/Anzeichen enthält, die typisch für die Beteiligung des jeweiligen Organs bei einer systemischen Vaskulitis sind.</p> <p>Der BVAS dient der Erfassung von Merkmalen, die auf eine bestehende aktive Vaskulitis zurückzuführen sind, nachdem andere Ursachen wie Infektionen, Bluthochdruck, usw. ausgeschlossen wurden. Auf dem Bewertungsbogen wird das Vorhandensein oder Fehlen jedes Merkmals festgehalten. Jedes wird gewichtet, und für jedes System wird ein maximaler Wert vergeben. Die Gesamtwerte für alle 9 Organsysteme geben einen Hinweis auf die Krankheitsaktivität des Patienten zum Zeitpunkt der Bewertung und spiegeln die Notwendigkeit einer Therapie oder einer verstärkten klinischen Überwachung wider.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der kumulierten Dauer der Remission mit folgenden Kategorien: 0; >0 bis <12 Wochen; 12 bis <24 Wochen; 24 bis <36 Wochen; oder ≥ 36 Wochen • Anteil der Patienten mit Remission zu Woche 36 und 48 (mit zusätzlichen Ergebnissen zu den Patienten, die keine Remission erreicht haben)

- Anteil der Patienten mit Remission innerhalb der ersten 24 Wochen bis zum Ende des Behandlungszeitraums der Studie
 - Anteil der Patienten mit Remission zu Woche 52
- Die Auswertung basiert auf folgenden Methoden (Reihenfolge entsprechend wie oben):
- Proportionales Odds Regressionsmodell für geordnete kategoriale Daten mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. restliche Welt): Anzahl der Patienten mit Remission je Kategorie und adjustiertes OR mit zugehörigem 95% KI und p-Wert
 - Logistisches Regressionsmodell mit den gleichen Kovariablen: Anzahl Responder, adjustiertes OR mit 95% KI sowie nicht-adjustierte Schätzer für OR, RR, und der absoluten Risikoreduktion mit 95% KI und p-Wert (gilt für Punkt 2,3 und 4)

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 Remission 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
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Remission wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes Remission 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 4-20: Ergebnisse für kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon \leq 4 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon \leq 4 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	68	68
n	68	68
0 [1]	55 (81)	32 (47)
>1 bis <12 Wochen [1]	8 (12)	8 (12)
12 bis <24 Wochen [1]	3 (4)	9 (13)
24 bis <36 Wochen [1]	0	10 (15)
\geq 36 Wochen [1]	2 (3)	9 (13)
Odds Ratio [2]	0.17	
95% Konfidenzintervall	(0.08, 0.37)	
p-Wert	<0.001	
statistische Methodik	[1] Kumulierte Anzahl von Wochen, in denen eine Remission über den 52-wöchigen Studienzeitraum erreicht wurde. [2] Basierend auf einem proportionalen Odds Regressionsmodell mit folgenden Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW). Hinweis: Odds Ratio <1 bedeutet einen Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.2)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon \leq 4 mg/Tag)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
0 [1]	36 (53)	15 (22)
>1 bis <12 Wochen [1]	19 (28)	15 (22)
12 bis <24 Wochen [1]	0	7 (10)
24 bis <36 Wochen [1]	7 (10)	9 (13)
≥ 36 Wochen [1]	6 (9)	22 (32)
Odds Ratio [2]	0.19	
95% Konfidenzintervall	(0.10, 0.39)	
p-Wert	<0.001	
statistische Methodik	[1] Kumulierte Anzahl von Wochen, in denen eine Remission über den 52-wöchigen Studienzeitraum erreicht wurde. [2] Basierend auf einem proportionalen Odds Regressionsmodell mit folgenden Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW). Hinweis: Odds Ratio <1 bedeutet einen Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.	
Quelle: ⁽⁴⁵⁾ GSK, 2021, Tabelle 2.8)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag) zu Woche 36 und 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag) zu Woche 36 und 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	2 (3)	22 (32)
Non-Responder, n (%)	66 (97)	46 (68)
Odds Ratio [1][2]	0.06	
95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.28)	
p-Wert	<0.001	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.06	
95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.28)	
Relatives Risiko	0.09	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.01, 0.34)	
Absolute Risikoreduktion	-0.29	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.42, -0.18)	
p-Wert [5]	<0.001	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.15)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag)“ zu Woche 36 und 48 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) zu Woche 36 und 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) zu Woche 36 und 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	7 (10)	28 (41)
Non-Responder, n (%)	61 (90)	40 (59)
Odds Ratio	0.14	
95% Konfidenzintervall [1] [2]	(0.05, 0.39)	
p-Wert	<0.001	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.17	
95% Konfidenzintervall	(0.06, 0.44)	
Relatives Risiko	0.25	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.07, 0.52)	
Absolute Risikoreduktion	-0.31	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.45, -0.15)	
p-Wert [5]	<0.001	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.16)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag)“ zu Woche 36 und 48 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis zum Studienende in Remission bleiben, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis zum Studienende in Remission bleiben, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	1 (1)	13 (19)
Non-Responder, n (%)	67 (99)	55 (81)
Odds Ratio [1] [2]	0.05	
95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.44)	
p-Wert	0.007	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.06	
95% Konfidenzintervall	(<0.01, 0.45)	
Relatives Risiko	0.08	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.00, 0.46)	
Absolute Risikoreduktion	-0.18	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.29, -0.07)	
p-Wert [5]	0.001	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: ⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.23)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon \leq 4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis zum Studienende in Remission bleiben“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon \leq 7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis zum Studienende in Remission bleiben, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon \leq 7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis zum Studienende in Remission bleiben, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	2 (3)	16 (24)
Non-Responder, n (%)	66 (97)	52 (76)
Odds Ratio [1] [2]	0.09	
95% Konfidenzintervall	(0.02, 0.43)	
p-Wert	0.003	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.10	
95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.45)	
Relatives Risiko	0.13	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.01, 0.48)	
Absolute Risikoreduktion	-0.21	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.33, -0.09)	
p-Wert [5]	<0.001	
statistische Methodik	<p>1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: ⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.24)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis zum Studienende in Remission bleiben“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	3 (4)	21 (31)
Non-Responder, n (%)	65 (96)	47 (69)
Odds Ratio [1][2]	0.10	
95% Konfidenzintervall	(0.03, 0.37)	
p-Wert	<0.001	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.10	
95% Konfidenzintervall	(0.02, 0.38)	
Relatives Risiko	0.14	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.02, 0.43)	
Absolute Risikoreduktion	-0.26	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.39, -0.14)	
p-Wert [5]	<0.001	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: ⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.31)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 4 mg/Tag)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) zu Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	10 (15)	26 (38)
Non-Responder, n (%)	58 (85)	42 (62)
Odds Ratio [1] [2]	0.27	
95% Konfidenzintervall	(0.11, 0.65)	
p-Wert	0.004	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.28	
95% Konfidenzintervall	(0.11, 0.68)	
Relatives Risiko	0.38	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.17, 0.76)	
Absolute Risikoreduktion	-0.24	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.38, -0.07)	
p-Wert [5]	0.003	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko < 1 und absolute Risikoreduktion < 0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: ⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.32)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Tabelle 4-28: Kombination von BVAS und OCS mg/Tag (Schwellenwert 4 mg/Tag) zu Woche 36, 48 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kombination von BVAS und OCS mg/Tag (Schwellenwert 4 mg/Tag) zu Woche 36, 48 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)	ITT	
Population	ITT	
N	68	68
Woche 36	n	66
	BVAS=0 und OCS ≤ 4 mg/Tag	6 (10)
	BVAS=0 und OCS > 4 mg/Tag	23 (35)
	BVAS > 0 und OCS ≤ 4 mg/Tag	18 (27)
	BVAS > 0 und OCS > 4 mg/Tag	3 (5)
		8 (12)
		24 (39)
		17 (26)
Woche 48	n	65
	BVAS=0 und OCS ≤ 4 mg/Tag	4 (7)
	BVAS=0 und OCS > 4 mg/Tag	23 (35)
	BVAS > 0 und OCS ≤ 4 mg/Tag	18 (28)
	BVAS > 0 und OCS > 4 mg/Tag	4 (7)
		7 (11)
		26 (43)
		17 (26)
Woche 52	n	65
	BVAS=0 und OCS ≤ 4 mg/Tag	3 (5)
	BVAS=0 und OCS > 4 mg/Tag	20 (31)
	BVAS > 0 und OCS ≤ 4 mg/Tag	13 (20)
	BVAS > 0 und OCS > 4 mg/Tag	3 (5)
		8 (12)
		27 (45)
		24 (37)

Quelle: ⁽⁴⁵⁾GSK, 2021, Tabelle 2.39)

Zu allen drei Zeitpunkten ist der Anteil an Patienten in Remission unter Mepolizumab größer. Patienten mit kontrollierter Krankheit (BVAS=0) bekommen im Kontrollarm zum Großteil > 4 mg/Tag OCS, unter Mepolizumab ≤ 4 mg/Tag.

Tabelle 4-29: Kombination von BVAS und OCS mg/Tag (Schwellenwert 7.5 mg/Tag) zu Woche 36, 48 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kombination von BVAS und OCS mg/Tag (Schwellenwert 7.5 mg/Tag) zu Woche 36, 48 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
		Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)	Population	ITT	
	N	68	68
Woche 36	n	62	66
	BVAS=0 und OCS ≤7.5 mg/Tag	14 (23)	30 (45)
	BVAS=0 und OCS >7.5 mg/Tag	21 (34)	11 (17)
	BVAS>0 und OCS ≤7.5 mg/Tag	6 (10)	15 (23)
	BVAS>0 und OCS >7.5 mg/Tag	21 (34)	10 (15)
Woche 48	n	60	65
	BVAS=0 und OCS ≤7.5 mg/Tag	11 (18)	31 (48)
	BVAS=0 und OCS >7.5 mg/Tag	19 (32)	10 (15)
	BVAS>0 und OCS ≤7.5 mg/Tag	11 (18)	9 (14)
	BVAS>0 und OCS >7.5 mg/Tag	19 (32)	15 (23)
Woche 52	n	60	65
	BVAS=0 und OCS ≤7.5 mg/Tag	10 (17)	25 (38)
	BVAS=0 und OCS >7.5 mg/Tag	20 (33)	8 (12)
	BVAS>0 und OCS ≤7.5 mg/Tag	11 (18)	12 (18)
	BVAS>0 und OCS >7.5 mg/Tag	19 (32)	20 (31)
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.40)			

Zu allen drei Zeitpunkten ist der Anteil an Patienten in Remission unter Mepolizumab größer. Patienten mit kontrollierter Krankheit (BVAS=0) bekommen im Kontrollarm zum Großteil >7.5 mg/Tag OCS, unter Mepolizumab ≤7.5 mg/Tag.

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

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

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

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkte zu EGPA-Rezidiv

4.3.1.3.1.2.2.1 Zeit bis zum ersten (schweren) EGPA-Rezidiv – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zum ersten (schweren) EGPA-Rezidiv

Studie	Operationalisierung
MEA115921 (MIRRA)	<p>Ein EGPA-Rezidiv wird definiert als eine Verschlechterung oder ein Bestehen der aktiven Erkrankung seit der letzten Visite charakterisiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive Vaskulitis (BVAS>0) ODER • Aktive Asthma Symptome und/oder Anzeichen mit einer korrespondierenden Verschlechterung im ACQ-6 Score (verglichen mit dem am kürzesten zurückliegenden Score) ODER • Aktive nasale und/oder Sinus Erkrankung, mit einer korrespondierenden Verschlechterung mindestens eines Symptoms des Fragebogens zur Erfassung der sinusalen Symptomatik (verglichen mit der am kürzesten zurückliegenden Bewertung). <p>in Verbindung mit einer oder mehreren der folgenden Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Eine erhöhte Dosis an Kortikosteroiden (einschließlich systemischer Kortikosteroide) auf >4 mg/Tag Prednisolon Gesamtdosis oder Äquivalent ODER ○ Eine erhöhte Dosis oder eine zusätzliche immunsuppressive Behandlung ODER ○ Hospitalisierung wegen EGPA-Verschlechterung <p>Eine BVAS Untersuchung wurde zum Zeitpunkt des Rezidivs durchgeführt, oder so schnell wie möglich danach. Der Zeitpunkt des Rezidivs wurde definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt des Anstieges der Dosis der OCS-Behandlung, und/oder • erhöhte Dosis oder eine zusätzliche immunsuppressive Behandlung, und/oder • Hospitalisierung <p>im Zusammenhang mit der Verschlechterung im BVAS, des Asthmas oder der sinusalen Symptome</p> <p>Ein schweres EGPA-Rezidiv (als Teilmenge der gesamten Rezidivereignisse) wird definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedes lebensbedrohliche EGPA induziertes Ereignis oder ein EGPA induziertes Ereignis, das ein Organ gefährdet ODER • BVAS ≥6 (muss zusätzlich zu jeglichen generellen Symptomen mindestens zwei Organsysteme betreffen) ODER • eine Asthma Exazerbation die eine Hospitalisierung erfordert ODER • ein sinusales Rezidiv, das eine Hospitalisierung erforderlich macht <p>Der Endpunkt wurde unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW) ausgewertet. Das Hazard Ratio wurde dabei für den Vergleich herangezogen unter Rücksichtnahme des zugehörigen 95% KIs und dem Wald-Chi²-Test. Es erfolgt eine Berechnung der kumulativen Ereignisraten nach Kaplan-Meier.</p>

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum ersten (schweren) EGPA-Rezidiv 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
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Zeit bis zum ersten (schweren) EGPA-Rezidiv wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes Zeit bis zum ersten (schweren) EGPA-Rezidiv 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 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)		
	Population	ITT
	N	68
	Patienten mit Ereignis, n, % [1]	56 (82)
	Zensiert, n (%) [2]	12 (18)
	Hazard Ratio [3]	0.322
	95% Konfidenzintervall	(0.206, 0.502)
	p-Wert [4]	<0.001
	p-Wert [5]	<0.001

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Statistische Methodik	<p>[1] Ein Ereignis ist ein erstes EGPA-Rezidiv, das vor dem Abschluss der Studie oder dem vorzeitigen Abbruch der Studie auftrat.</p> <p>[2] Patienten werden zensiert, wenn sie die Studie abschließen oder vorzeitig aus der Studie ausscheiden, ohne das Ereignis zu erleben.</p> <p>[3] Die Analyse wurde unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region durchgeführt.</p> <p>[4] Wald-Chi-Quadrat Test</p> <p>[5] Log-Rank Test, stratifiziert nach Baseline OCS Tagesdosis (<10, ≥10mg), Baseline BVA Score (<6, ≥6) und Region.</p> <p>Hinweis: Ein Hazard Ratio <1 bedeutet ein geringeres Risiko für ein EGPA-Rezidiv für Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: (32GSK, 2017, Tabelle 2.34)		

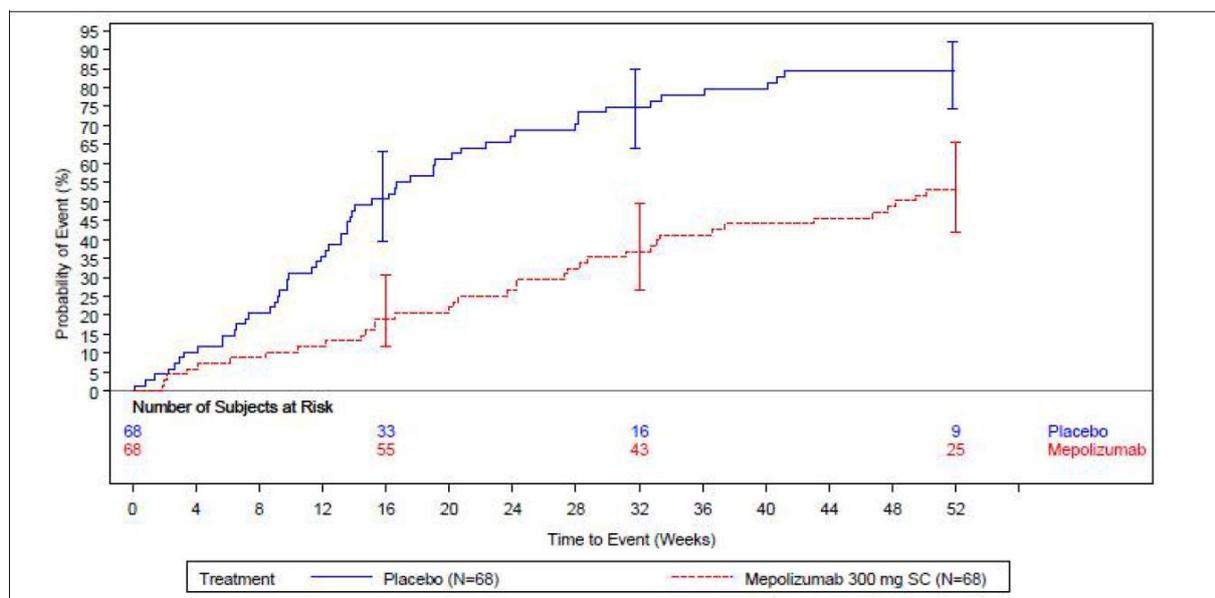


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv“ (ITT) Quelle: (32GSK, 2017, Abbildung 2.3)

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)		
	Population	ITT
	N	68
	Patienten mit Ereignis, n, % [1]	24 (35)
	Zensiert, n (%) [2]	44 (65)
	Hazard Ratio [3]	0.505
	95% Konfidenzintervall	(0.262, 0.976)
	p-Wert [4]	0.042
	p-Wert [5]	0.166
Statistische Methodik	<p>[1] Ein Ereignis ist ein erstes schweres EGPA-Rezidiv, das vor dem Abschluss der Studie oder dem vorzeitigen Abbruch der Studie auftrat.</p> <p>[2] Patienten werden zensiert, wenn sie die Studie abschließen oder vorzeitig aus der Studie ausscheiden, ohne das Ereignis zu erleben.</p> <p>[3] Die Analyse wurde unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region durchgeführt.</p> <p>[4] Wald-Chi-Quadrat Test</p> <p>[5] Log-Rank Test, stratifiziert nach Baseline OCS Tagesdosis (<10, ≥10mg), Baseline BVA Score (<6, ≥6) und Region.</p> <p>Hinweis: Ein Hazard Ratio <1 bedeutet ein geringeres Risiko für ein EGPA-Rezidiv für Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.63)		

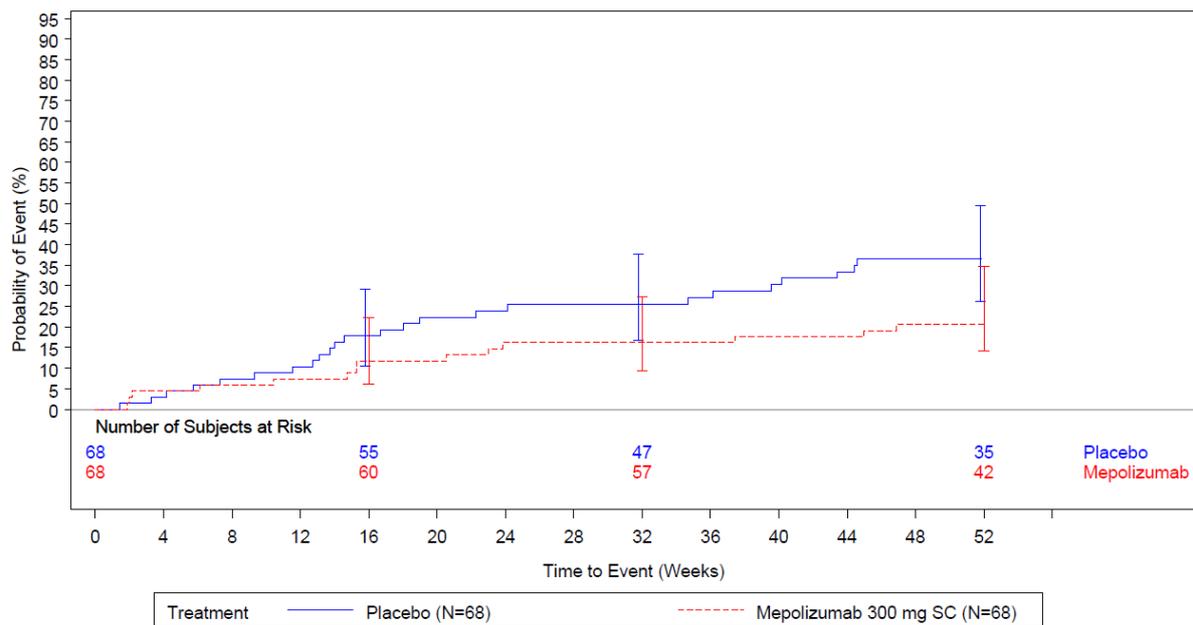


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv“ (ITT) Quelle: (³²GSK, 2017, Abbildung 2.4)

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell zugunsten von Mepolizumab nach dem Wald-Test. Mittels Log-Rank Test zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.2.2.2 EGPA-Rezidiv - Jahresrate

Tabelle 4-34: Ergebnisse für EGPA-Rezidiv – Jahresrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für EGPA-Rezidiv – Jahresrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)	ITT	
Population		
N	68	68
n	68	68
Jahresrate	2.27	1.14
Rate Ratio	0.50	
95% Konfidenzintervall [1]	(0.36, 0.70)	
p-Wert	<0.001	
statistische Methodik	Die Analyse der Anzahl der EGPA-Rezidive erfolgte anhand eines negativen Binomialmodells mit Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region sowie	

Studie	Ergebnisse für EGPA-Rezidiv – Jahresrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	mit dem Logarithmus der Behandlungsdauer als Offset-Variable.	
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.62)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „EGPA-Rezidiv – Jahresrate“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für schweres EGPA-Rezidiv – Jahresrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für schweres EGPA-Rezidiv – Jahresrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	68
	n	68
	Jahresrate	0.21
	Rate Ratio	0.56
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.28, 1.14)
	p-Wert	0.109
statistische Methodik	Die Analyse der Anzahl der schweren EGPA-Rezidive erfolgte anhand eines negativen Binomialmodells mit Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region sowie mit dem Logarithmus der Behandlungsdauer als Offset-Variable.	
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.64)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „schweres EGPA-Rezidiv – Jahresrate“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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

4.3.1.3.1.2.3 BVAS – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von BVAS

Studie	Operationalisierung
MEA115921 (MIRRA)	<p>Der BVAS ist ein Maß für Krankheitsaktivität und wird häufig bei Studien zu Vaskulitiden und in der klinischen Routine eingesetzt. Die Definition des Endpunktes gibt vor, dass Patienten mit Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)=0 als Responder gewertet werden. Patienten, auf die dieses Kriterium nicht zutrifft oder keine Daten vorhanden sind, gehen als Nicht-Responder in die Analyse ein.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der kumulierten Dauer mit BVAS=0 mit folgenden Kategorien: 0; >0 bis <12 Wochen; 12 bis <24 Wochen; 24 bis <36 Wochen; oder ≥36 Wochen • Anteil der Patienten mit BVAS=0 an den Wochen 36, 48 und 52. Patienten, für die zu diesen Zeitpunkten kein BVAS berichtet wurde (z.B. wegen Studienabbruch) werden als Therapieversager gewertet. • Anteil der Patienten mit BVAS=0 innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie (d.h. Start der BVAS=0 Periode ≤ Studientag 168), wobei der BVA Score stabil bei 0 bis zum Ende der Behandlungsphase bleibt (Woche 52). Patienten, für die an Woche 52 kein BVAS berichtet wurde (z.B. wegen Studienabbruch) werden als Therapieversager gewertet. • Die Ergebnisse zur Veränderung des BVAS von Baseline zu den einzelnen Visiten befinden sich in Anhang 4-G <p>Die Auswertung basiert auf folgenden Methoden (Reihenfolge entsprechend wie oben):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportionales Odds Regressionsmodell für geordnete kategoriale Daten mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. restliche Welt): Anzahl der Patienten mit Remission je Kategorie und adjustiertes OR mit zugehörigem 95% KI und p-Wert • Das logistische Regressionsmodell wurde für beide Endpunkte unter Hinzunahme der Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. Rest der Welt) berechnet. Folgende Ergebnisse werden dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der Responder in jeder Behandlungsgruppe ○ Adjustierte OR mit 95% KI und p-Wert ○ Nicht-adjustierte Schätzer für OR, RR und der absoluten Risikoreduktion mit 95% KI und p-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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BVA Score

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der BVA Score wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes BVA Score 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 4-38: Ergebnisse für kumulierte Dauer mit BVAS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für kumulierte Dauer mit BVAS=0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
MEA115921 (MIRRA)		Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT	
	N	68	68
	n	68	68
	0 [1]	6 (9)	3 (4)
	>0 bis <12 Wochen [1]	15 (22)	13 (19)
	12 bis <24 Wochen [1]	11 (16)	5 (7)
	24 bis <36 Wochen [1]	17 (25)	2 (3)
	≥36 Wochen [1]	19 (28)	45 (66)
	Odds Ratio [2]	0.27	
	95% Konfidenzintervall	(0.13, 0.55)	
	p-Wert	<0.001	
	p-Wert [3]	<0.001	
	Statistische Methodik	<p>[1] Kumulierte Anzahl von Wochen, in denen ein BVAS=0 über den 52-wöchigen Studienzeitraum erreicht wurde.</p> <p>[2] Basierend auf einem proportionalen Odds Regressionsmodell mit folgenden Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs RoW).</p> <p>[3] Wilcoxon-Mann-Whitney Test: Analyse vergleicht die tatsächliche kumulierte Dauer von BVAS=0 (keine Kategorien wie bei [2]).</p> <p>Hinweis: Odds Ratio <1 bedeutet einen Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p> <p>Eigene Berechnung des Inversen OR und 95% KI: OR: $1/3.71=0.27$, untere Grenze: $1/7.60=0.13$, obere Grenze: $1/1.82=0.55$.</p>	
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.102)			

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Kumulierte Dauer mit BVAS=0“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit BVAS=0 an den Wochen 36, 48 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit BVAS=0 an den Wochen 36, 48 und 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	21 (31)	28 (41)
Non-Responder, n (%)	47 (69)	40 (59)
Odds Ratio [1][2]	0.68	
95% Konfidenzintervall	(0.32, 1.45)	
p-Wert	0.317	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.64	
95% Konfidenzintervall	(0.30, 1.37)	
Relatives Risiko	0.75	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.46, 1.19)	
Absolute Risikoreduktion	-0.10	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.26, 0.06)	
p-Wert [5]	0.284	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.47)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit BVAS=0“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 36, 48 und 52.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit BVAS=0 innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie, die dann bis Studienende stabil bei BVAS=0 blieben, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit BVAS=0 innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie, die dann bis Studienende stabil bei BVAS=0 blieben, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	10 (15)	20 (29)
Non-Responder, n (%)	58 (85)	48 (71)
Odds Ratio [1][2]	0.43	
95% Konfidenzintervall	(0.18, 1.03)	
p-Wert	0.059	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.42	
95% Konfidenzintervall	(0.16, 1.04)	
Relatives Risiko	0.50	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.23, 0.99)	
Absolute Risikoreduktion	-0.15	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.29, 0.00)	
p-Wert [5]	0.062	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.48)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit BVAS=0 innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie, die dann bis Studienende stabil bei BVAS=0

blieben“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf Basis des Odds Ratios und einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf Basis des Relativen Risikos zugunsten von Mepolizumab.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.2.4 Reduktion der oralen Kortikosteroide – 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 Reduktion der oralen Kortikosteroide (OCS)

Studie	Operationalisierung
MEA115921 (MIRRA)	<p>Die Definition des Endpunktes gibt vor, dass Patienten bei den folgenden täglichen Dosen an oralen Kortikosteroiden als Responder gewertet werden, womit folgende Analysen im Dossier dargestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der kumulierten Dauer mit OCS \leq 4mg/Tag mit folgenden Kategorien: 0; >0 bis <12 Wochen; 12 bis <24 Wochen; 24 bis <36 Wochen; oder >36 Wochen • Anteil der Patienten mit täglichem OCS=0 mg/Tag in den letzten 4 Behandlungswochen • Anteil der Patienten mit täglichem OCS \leq 4 mg/Tag in den letzten 4 Behandlungswochen • Anteil der Patienten mit täglichem OCS \leq 7.5 mg/Tag in den letzten 4 Behandlungswochen <p>Wenn diese Daten nicht zur Verfügung stehen, da der Patient die Studie vor Woche 52 abgebrochen hatte, wurde die tägliche OCS-Dosis bestimmt unter Verwendung der 28 Tage vor Studienabbruch.</p> <p>Die Auswertung basiert auf folgenden Methoden (Reihenfolge entsprechend wie oben):</p>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Proportionales Odds Regressionsmodell für geordnete kategoriale Daten mit den Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. restliche Welt): Anzahl der Patienten mit Remission je Kategorie und adjustiertes OR mit zugehörigem 95% KI und p-Wert • Das logistische Regressionsmodell wurde für beide Endpunkte unter Hinzunahme der Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. Rest der Welt) berechnet. Folgende Ergebnisse werden dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der Responder in jeder Behandlungsgruppe ○ Adjustierte OR mit 95% KI und p-Wert ○ Nicht-adjustierte Schätzer für OR, RR und der absoluten Risikoreduktion mit 95% KI und p-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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für tägliche Dosis an oralen Kortikosteroiden (OCS)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die tägliche Dosis an oralen Kortikosteroiden (OCS) wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes tägliche Dosis an oralen Kortikosteroiden (OCS) 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 4-43: Ergebnisse für kumulierte Dauer mit OCS ≤ 4 mg/Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für kumulierte Dauer mit OCS ≤ 4 mg/Tag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
ME A115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
0 [1]	46 (68)	27 (40)
>1 bis <12 Wochen [1]	12 (18)	5 (7)
12 bis <24 Wochen [1]	6 (9)	12 (18)
24 bis <36 Wochen [1]	2 (3)	10 (15)
≥ 36 Wochen [1]	2 (3)	14 (21)
Odds Ratio	0.20	
95% Konfidenzintervall [2]	(0.10, 0.40)	
p-Wert	<0.001	
p-Wert [3]	<0.001	
statistische Methodik	<p>[1] Kumulierte Anzahl von Wochen, in denen ein BVAS=0 über den 52-wöchigen Studienzeitraum erreicht wurde.</p> <p>[2] Basierend auf einem proportionalen Odds Regressionsmodell mit folgenden Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs RoW).</p> <p>[3] Wilcoxon-Mann-Whitney Test: Analyse vergleicht die tatsächliche kumulierte Dauer von BVAS=0 (keine Kategorien wie bei [2]).</p> <p>Hinweis: Odds Ratio <1 bedeutet einen Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p> <p>Eigene Berechnung des inversen OR und 95% KI: OR: $1/5.06=0.20$, untere Grenze: $1/10.38=0.10$, obere Grenze: $1/2.47=0.40$.</p>	
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.104)		

Die Studie ME A115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Kumulierte Dauer mit OCS ≤ 4 mg/Tag“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von 0 während den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von 0 während den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	2 (3)	12 (18)
Non-Responder, n (%)	66 (97)	56 (82)
Odds Ratio [1][2]	0.08	
95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.45)	
p-Wert	0.004	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.14	
95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.68)	
Relatives Risiko	0.17	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.02, 0.68)	
Absolute Risikoreduktion	-0.15	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.26, -0.05)	
p-Wert [5]	0.009	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.49)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von 0 während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤ 4 mg während den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤ 4 mg während den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	5 (7)	29 (43)
Non-Responder, n (%)	63 (93)	39 (57)
Odds Ratio [1] [2]	0.08	
95% Konfidenzintervall	(0.03, 0.25)	
p-Wert	<0.001	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.11	
95% Konfidenzintervall	(0.03, 0.32)	
Relatives Risiko	0.17	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.04, 0.40)	
Absolute Risikoreduktion	-0.35	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.49, -0.21)	
p-Wert [5]	<0.001	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko < 1 und absolute Risikoreduktion < 0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.56)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤ 4 mg während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤ 7.5 mg während den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤ 7.5 mg während den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	21 (31)	38 (56)
Non-Responder, n (%)	47 (69)	30 (44)
Odds Ratio [1] [2]	0.31	
95% Konfidenzintervall	(0.15, 0.66)	
p-Wert	0.002	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.36	
95% Konfidenzintervall	(0.16, 0.75)	
Relatives Risiko	0.55	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.33, 0.87)	
Absolute Risikoreduktion	-0.25	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.41, -0.07)	
p-Wert [5]	0.005	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko < 1 und absolute Risikoreduktion < 0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤ 7.5 mg während den letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.57)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤ 7.5 mg während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab.

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

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

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

4.3.13.1.2.5 ACQ-6– RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von ACQ-6 Responder

Studie	Operationalisierung
MEA115921 (MIRRA)	<p>Der ACQ-6 ist ein sechs Fragen umfassender Fragebogen, der als ein Maß für die Asthmakontrolle von Patienten entwickelt wurde, das schnell und einfach ausgefüllt werden kann (²⁴Juniper, et al., 1999; ²⁵Juniper, et al., 2005). Die Fragen sind so gestaltet, dass sie vom Patienten selbst ausgefüllt werden können. Abgefragt wird die Häufigkeit und/oder der Schweregrad der Symptome in der vergangenen Woche (nächtliches Erwachen aufgrund von Symptomen, Symptome beim Aufwachen am Morgen, Aktivitätseinschränkung, Kurzatmigkeit und Keuchen). Die Antwortmöglichkeiten für alle diese Fragen reichen von 0 (keine Beeinträchtigung/Einschränkung) bis 6 (totale Beeinträchtigung/Einschränkung). Die 6. Frage erfasst, wie viele Sprühdosen/Inhalationen eines kurzzeitig wirkenden Bronchodilatators innerhalb der letzten Woche benötigt wurden</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit ACQ-6 Score zu Woche 20 bis Woche 24 – („minus“) ACQ-6 Score zu Visite 2 (Baseline) ≤ -0.5 • MID: Anteil der Patienten mit ACQ-6 Score zu Woche 48 bis Woche 52 – („minus“) ACQ-6 Score zu Visite 2 (Baseline) ≤ -0.5 • Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil der Patienten mit ACQ-6 Score zu Woche 48 bis Woche 52 – („minus“) ACQ-6 Score zu Visite 2 (Baseline) ≤ -0.9 • Die Ergebnisse zur Veränderung des ACQ-6 von Baseline zu den einzelnen Visiten befinden sich in Anhang 4-G <p>Patienten, für die es keinen ACQ-6 während der Wochen 20-24 oder den Wochen 48-52 gab, (z.B. wegen Studienabbruch) wurden als Therapieversager betrachtet.</p> <p>Das logistische Regressionsmodell wurde für beide Endpunkte unter Hinzunahme der Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline ACQ-6 Wert, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. Rest der Welt) berechnet. Folgende Ergebnisse werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Responder in jeder Behandlungsgruppe • Adjustierte OR mit 95% KI und p-Wert • Nicht-adjustierte Schätzer für OR, RR und der absoluten Risikoreduktion mit 95% KI und p-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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-6-Responder

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der ACQ-6-Responder wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes ACQ-6-Responder 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 4-49: Ergebnisse für ACQ-6 Responder (minimal wichtiger Unterschied ≤ -0.5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 20-24

Studie	Ergebnisse für ACQ-6 Responder (minimal wichtiger Unterschied ≤ -0.5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 20-24	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)	Population	
	ITT	
	N	68
	n	68
	Responder, n (%)	20 (29)
	Non-Responder, n (%)	48 (71)
	Fehlende Antwort, n (%)	5 (7)
	Odds Ratio [1][2]	0.38
	95% Konfidenzintervall	(0.16, 0.93)
	p-Wert	0.034

Studie	Ergebnisse für ACQ-6 Responder (minimal wichtiger Unterschied ≤ -0.5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 20-24	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Unadjustiertes Odds Ratio [3]		0.56
95% Konfidenzintervall		(0.26, 1.21)
Relatives Risiko		0.69
95% Konfidenzintervall [4]		(0.40, 1.11)
Absolute Risikoreduktion		-0.13
95% Konfidenzintervall [4]		(-0.29, 0.03)
p-Wert [5]		0.153
statistische Methodik	[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert. [2] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für Baseline ACQ-6 Wert, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW). [3] Exakte Methode. [4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik [5] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko < 1 und absolute Risikoreduktion < 0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.64)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „ACQ-6 Responder (minimal wichtiger Unterschied ≤ -0.5)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 20 bis 24 auf Basis des Odds Ratio und keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf Basis des Relativen Risikos.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für ACQ-6 Responder (minimal wichtiger Unterschied ≤ -0.5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 48-52

Studie	Ergebnisse für ACQ-6 Responder (minimal wichtiger Unterschied ≤ -0.5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 48-52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	14 (21)	17 (25)

Studie	Ergebnisse für ACQ-6 Responder (minimal wichtiger Unterschied ≤ -0.5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 48-52		
MEA115921 (MIRRA)		Kontrolle	Mepolizumab
	Non-Responder, n (%)	54 (79)	51 (75)
	Fehlende Antwort, n (%)	21 (31)	19 (28)
	Odds Ratio [1][2]	0.60	
	95% Konfidenzintervall	(0.24, 1.50)	
	p-Wert	0.275	
	Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.78	
	95% Konfidenzintervall	(0.32, 1.88)	
	Relatives Risiko	0.82	
	95% Konfidenzintervall [4]	(0.41, 1.57)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.04	
	95% Konfidenzintervall [4]	(-0.19, 0.10)	
	p-Wert [5]	0.683	
	statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für Baseline ACQ-6 Wert, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko < 1 und absolute Risikoreduktion < 0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.65)			

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „ACQ-6 Responder (minimal wichtiger Unterschied ≤ -0.5)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 48 bis 52.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für ACQ-6 Responder ($\geq 15\%$ Verbesserung, Veränderung ≤ -0.9) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 48-52

Studie	Ergebnisse für ACQ-6 Responder ($\geq 15\%$ Verbesserung, Veränderung ≤ -0.9) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 48-52	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)	ITT	
Population	ITT	
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	5 (7)	9 (13)
Non-Responder, n (%)	63 (93)	59 (87)
Fehlende Antwort, n (%)	21 (31)	19 (28)
Odds Ratio [1][2]	0.28	
95% Konfidenzintervall	(0.06, 1.26)	
p-Wert	0.098	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.52	
95% Konfidenzintervall	(0.13, 1.86)	
Relatives Risiko	0.56	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.15, 1.63)	
Absolute Risikoreduktion	-0.06	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.17, 0.05)	
p-Wert [5]	0.398	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für Baseline ACQ-6 Wert, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko < 1 und absolute Risikoreduktion < 0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.72)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „ACQ-6 Responder ($\geq 15\%$ Verbesserung, Veränderung ≤ -0.9)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 48 bis 52.

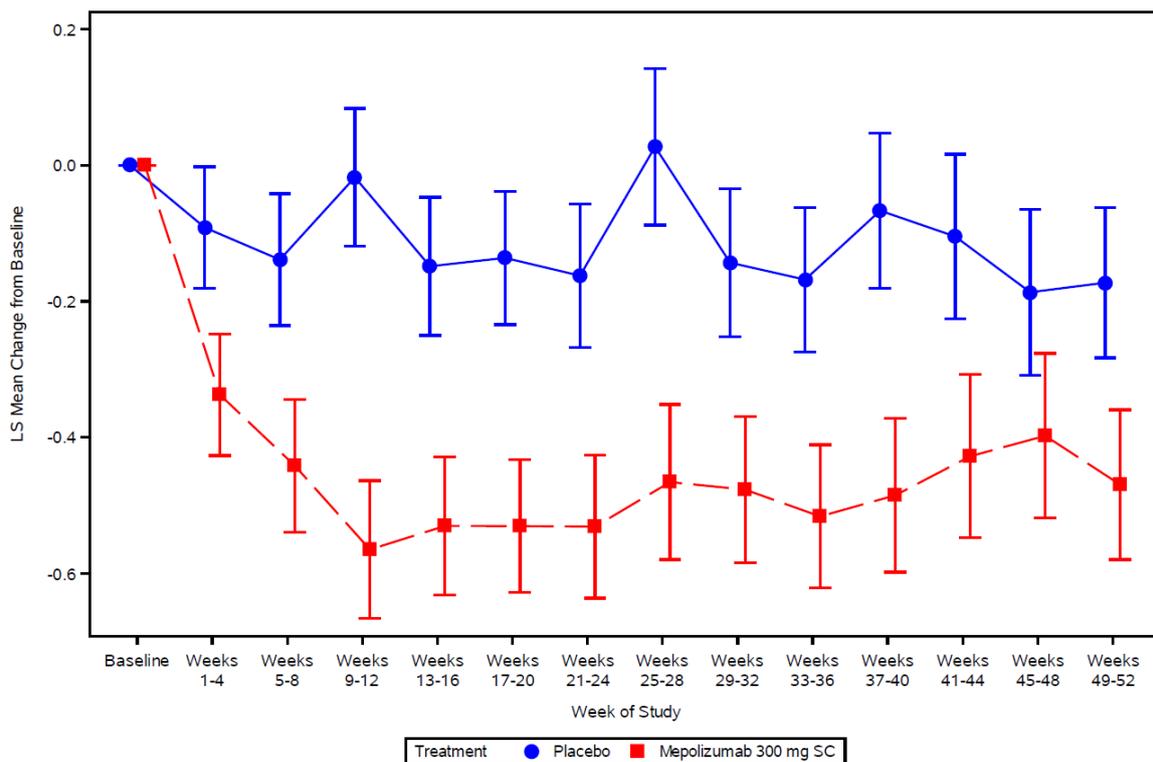


Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des ACQ-6 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (³²GSK, 2017, Abbildung 2.8)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 1-4 bis Woche 49-52 zeigt sich im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Symptomatik nach ACQ-6 Scores im Vergleich zu Baseline, während im Kontrollarm zu unterschiedlichen Zeitpunkten sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen im Vergleich zu Baseline sichtbar 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 (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 zu SNOT-22 – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von SNOT-22

Studie	Operationalisierung
MEA115921 (MIRRA)	<p>Der Sinunasal Outcome-Test-22 (SNOT-22) ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität und wurde entwickelt, um Symptome chronischer Rhinosinusitis und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität zu messen. Eine höhere Punktzahl zeigt einen größeren Einfluss des Krankheitszustands auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten an. Der MCID für dieses Instrument liegt bei einer Veränderung des SNOT-22-Scores von ≥ 8.9. Der SNOT-22 wurde bei Visite 2 (Baseline) und zu den Wochen 12, 24, 36 und 52 oder vorzeitigem Ausscheiden ausgefüllt.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SNOT-22 Scores zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • MID: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im SNOT-22 Score um ≥ 8.9 Punkte zu Woche 48-52 • Responseschwelle nach IQWiG (15%): Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im SNOT-22 Score um ≥ 16.5 Punkte zu Woche 48-52 • Veränderung der einzelnen Domänen (Nasal, Ohr, Schlaf, allgemeine Symptome, emotionale Konsequenzen) von Baseline zu den einzelnen Visiten befinden sich in Anhang 4-G <p>Patienten mit fehlenden SNOT-22 Daten in den Wochen 48-52 (z.B. wegen Studienabbruch) wurden als Therapieversager bewertet.</p> <p>Die Auswertung basiert auf folgenden Methoden (Reihenfolge entsprechend wie oben):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mixed Model of Repeat Baseline BVA ed Measures (MMRM) unter Verwendung der Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score, Baseline SNOT-22 Score, Region (EU vs. Rest der Welt), Visite, sowie Interaktionsterme Visite nach Baseline SNOT-22 Score und Visite nach Behandlungsgruppe: LS Mean, 95% KI, Hedges' g und p-Wert • Logistischen Regressionsmodell unter Verwendung der Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. Rest der Welt): Anzahl der Responder in jeder Behandlungsgruppe adjustierte OR mit 95% KI und p-Wert, nicht-adjustierte Schätzer für OR, RR und der absoluten Risikoreduktion mit 95% KI und p-Wert (gilt für Punkt 2 und 3)

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SNOT-22

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der SNOT-22 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

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

4.3.1.3.1.2.6.1 Veränderung des SNOT-22 – 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 Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)	ITT	
	Population	
	N	68
	68	68
	Baseline	
	n	68
	Mittelwert	33.57
	SD	19.025
	Median	30.00
	Min/Max	3.0/82.0
		1.0/93.0

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SNOT-22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Woche 52		
n	61	65
Mittelwert	34.21	29.29
SD	19.678	18.238
Median	33.00	25.00
Min/Max	0.0 / 78.0	1.0 / 1.0
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n [1]	68	68
n [2]	61	65
LS Mean (SE)	34.00 (1.758)	29.38 (1.708)
Veränderung LS Mean (SE)	-0.41 (1.758)	-5.03 (1.708)
Differenz	-4.62	
95% Konfidenzintervall	(-9.48, 0.23)	
p-Wert	0.062	
Hedges' g (95% KI) [3]	-0.33 (-0.69, 0.02)	
statistische Methodik	<p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte.</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>[3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE.</p> <p>Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baseline SNOT-22 Score, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score, Region (EU vs. RoW), Behandlungsgruppe und Visite sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt.</p> <p>Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.</p>	
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.80; ⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.73)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Veränderung des SNOT-22“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

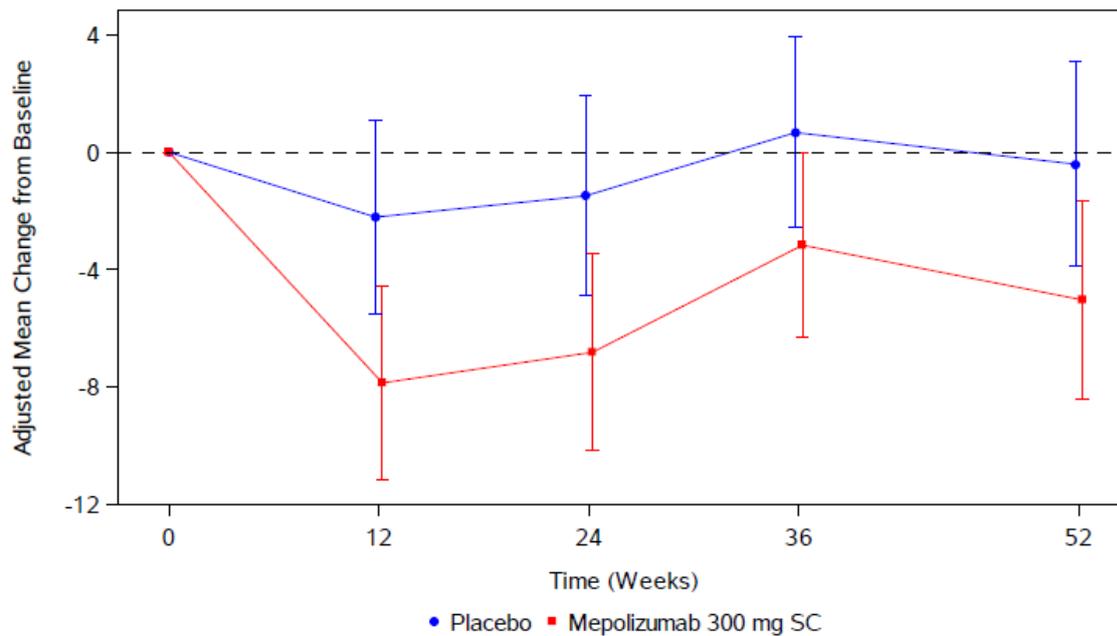


Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf für die Veränderung des SNOT-22 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁶GSK, 2021, Abbildung 2.7)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 12 bis Woche 52 zeigt sich im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezüglich des SNOT-22 Scores 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.

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

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

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie

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

4.3.13.1.2.6.2 SNOT-22 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 4-55: Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≤ -8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≤ -8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	68	68
n	68	68
Responder, n (%)	14 (21)	26 (38)
Non-Responder, n (%)	54 (79)	42 (62)
Fehlende Antwort, n (%)	7 (10)	3 (4)
Odds Ratio [1][2]	0.36	
95% Konfidenzintervall	(0.15, 0.84)	
p-Wert	0.019	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.42	
95% Konfidenzintervall	(0.18, 0.96)	
Relatives Risiko	0.54	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.29, 0.96)	
Absolute Risikoreduktion	-0.18	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.33, -0.02)	
p-Wert [5]	0.038	
statistische Methodik	[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert. [2] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für Baseline SNOT-22 Score, Baseline OCS	

Studie	Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≤ 8.9 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW). [3] Exakte Methode. [4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [5] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko < 1 und absolute Risikoreduktion < 0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.74)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „SNOT-22 Responder (≤ 8.9 Punkte)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≤ 16.5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≤ 16.5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	68
	n	68
	Responder, n (%)	7 (10)
	Non-Responder, n (%)	61 (90)
	Fehlende Antwort, n (%)	7 (10)
	Odds Ratio [1][2]	0.30
	95% Konfidenzintervall	(0.10, 0.88)
	p-Wert	0.028
	Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.35
	95% Konfidenzintervall	(0.11, 0.96)
	Relatives Risiko	0.41
	95% Konfidenzintervall [4]	(0.14, 0.95)

Studie	Ergebnisse für SNOT-22 Responder (≤ -16.5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	Absolute Risikoreduktion	-0.15
	95% Konfidenzintervall [4]	(-0.28, -0.02)
	p-Wert [5]	0.041
statistische Methodik	[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert. [2] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für Baseline SNOT-22 Score, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW). [3] Exakte Methode. [4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [5] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.	
Quelle: ⁽⁴⁵⁾ GSK, 2021, Tabelle 2.89)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „SNOT-22 Responder (≤ -16.5 Punkte)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

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

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

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

4.3.1.3.1.2.7 Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik – RCT

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von dem Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik

Studie	Operationalisierung
MEA115921 (MIRRA)	<p>Die Patienten stuften ihre sinunasalen Symptome wöchentlich in die Antwortkategorien sehr schwere, schwere, moderate, milde und keine Symptome ein. Die Antworten der Patienten wurden jeweils für einen 4-wöchigen Zeitraum zusammengefasst, in dem der höchste (schlechteste) Wert berichtet wurde.</p> <p>Folgende Symptome wurden abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verstopfte Nase • Schmerzen/Druckgefühl im Gesicht • Verlust/ Beeinträchtigung des Geruch-/Geschmacksinns • post-nasaler Drip (Gefühl von Flüssigkeit im Rachenraum) • laufende Nase <p>Für jedes Symptom des Fragebogens wird eine ordinale logistische Regression (proportional odds) verwendet, um den Anteil der Patienten in jeder Antwortkategorie zwischen den Behandlungsarmen zu vergleichen.</p> <p>Das ordinale logistische Regressionsmodell verwendet die folgenden Kovariablen: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. Rest der Welt). Dargestellt wird die Anzahl der Patienten pro Antwortkategorie und Behandlungsarm, sowie das adjustierte OR mit 95 KI und p-Wert.</p> <p>Die Ergebnisse für alle Visiten befinden sich in Anhang 4-G.</p>

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

Für die Analyse des Endpunktes Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik 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 4-59: Ergebnisse für den Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52

Studie	Ergebnisse für den Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)		
	ITT	
Population		
N	68	68
Symptom: Verstopfte Nase		
n [1]	47	49
Keine Symptome, n (%)	7 (15)	8 (16)
Milde Symptome, n (%)	10 (21)	19 (39)
Moderate Symptome, n (%)	17 (36)	10 (20)
Schwere Symptome, n (%)	10 (21)	11 (22)
Sehr schwere Symptome, n (%)	3 (6)	1 (2)
Odds Ratio [2]	0.73	
95% Konfidenzintervall	(0.35, 1.52)	
p-Wert	0.403	
Symptom: Schmerzen/Druckgefühl im Gesicht		
n [1]	47	49
Keine Symptome, n (%)	20 (43)	27 (55)
Milde Symptome, n (%)	8 (17)	11 (22)
Moderate Symptome, n (%)	9 (19)	6 (12)
Schwere Symptome, n (%)	10 (21)	5 (10)

Studie	Ergebnisse für den Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52		
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab	
	Sehr schwere Symptome, n (%)	0	0
	Odds Ratio [2]	0.54	
	95% Konfidenzintervall	(0.25, 1.16)	
	p-Wert	0.115	
Symptom: Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns			
n [1]	47	49	
Keine Symptome, n (%)	8 (17)	16 (33)	
Milde Symptome, n (%)	12 (26)	17 (35)	
Moderate Symptome, n (%)	13 (28)	5 (10)	
Schwere Symptome, n (%)	6 (13)	9 (18)	
Sehr schwere Symptome, n (%)	8 (17)	2 (4)	
Odds Ratio [2]	0.42		
95% Konfidenzintervall	(0.20, 0.89)		
p-Wert	0.023		
Symptom: Post-nasaler Drip (Gefühl von Flüssigkeit im Rachenraum)			
n [1]	47	49	
Keine Symptome, n (%)	8 (17)	18 (37)	
Milde Symptome, n (%)	11 (23)	18 (37)	
Moderate Symptome, n (%)	17 (36)	9 (18)	
Schwere Symptome, n (%)	9 (19)	4 (8)	
Sehr schwere Symptome, n (%)	2 (4)	0	
Odds Ratio [2]	0.31		
95% Konfidenzintervall	(0.15, 0.67)		
p-Wert	0.003		
Symptom: Laufende Nase			
n [1]	47	49	
Keine Symptome, n (%)	9 (19)	19 (39)	
Milde Symptome, n (%)	17 (36)	16 (33)	
Moderate Symptome, n (%)	13 (28)	12 (24)	
Schwere Symptome, n (%)	6 (13)	2 (4)	
Sehr schwere Symptome, n (%)	2 (4)	0	
Odds Ratio [2]	0.42		
95% Konfidenzintervall	(0.19, 0.89)		
p-Wert	0.023		

Studie	Ergebnisse für den Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 49-52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
statistische Methodik	[1] Der Fragebogen wurde jede Woche ausgefüllt. Die zusammengefassten Werte sind die höchsten (d. h. schlechtesten) Antworten innerhalb jeder Berichtsperiode. [2] Basierend auf einem proportionalen Odds Regressionsmodell mit folgenden Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW). Hinweis: Odds Ratio <1 bedeutet einen Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.82)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied für die Symptome „Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns“ „Post-nasaler Drip (Gefühl von Flüssigkeit im Rachenraum)“ und „Laufende Nase“ zugunsten von Mepolizumab zu Woche 49 bis 52. Für die Symptome „Verstopfte Nase“ und „Schmerzen/Druckgefühl im Gesicht“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

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

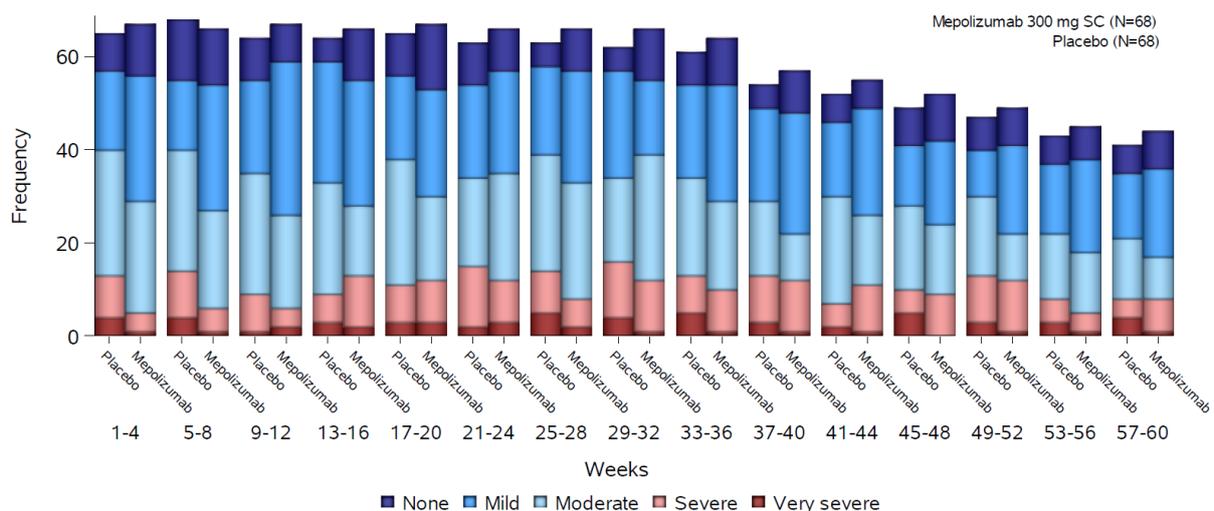


Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf für den Schweregrad des Symptoms „Verstopfte Nase“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁶GSK, 2021, Abbildung 2.1)

Im zeitlichen Verlauf verringert sich die Häufigkeit des Symptoms „Verstopfte Nase“ in beiden Armen, wobei der Kontrollarm vergleichsweise eine minimal geringere Häufigkeit in den letzten Wochen (Woche 41-60) zu verzeichnen hat als der Mepolizumab-Arm. Am häufigsten treten in

beiden Armen milde bis moderate Symptome auf, wobei der Anteil der Personen mit sehr schwerer Symptomatik im Mepolizumab-Arm ab Woche 25 bis Woche 60 geringer ist als im Kontrollarm.

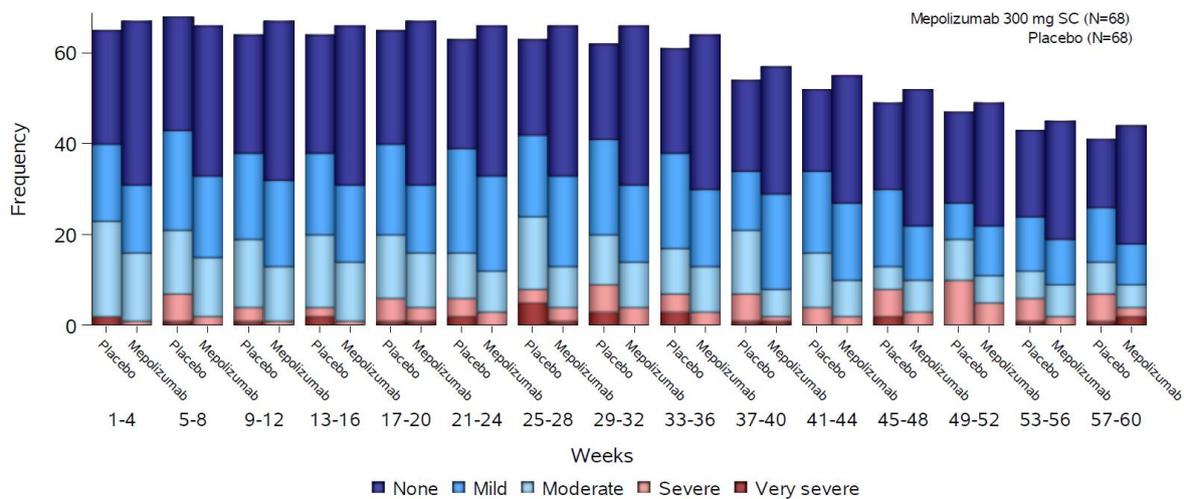


Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf für den Schweregrad des Symptoms „Schmerzen/Druckgefühl im Gesicht“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (46GSK, 2021, Abbildung 2.1)

Im zeitlichen Verlauf verringert sich die Häufigkeit des Symptoms „Schmerzen/ Druckgefühl im Gesicht“ in beiden Armen, wobei der Mepolizumab-Arm zu allen Zeitpunkten vergleichsweise eine geringere Häufigkeit zu verzeichnen hat als der Kontrollarm. Am häufigsten treten in beiden Armen keine oder milde Symptome auf, wobei der Anteil der Personen mit schwerer Symptomatik im Mepolizumab-Arm zu allen Zeitpunkten geringer ist als im Kontrollarm.

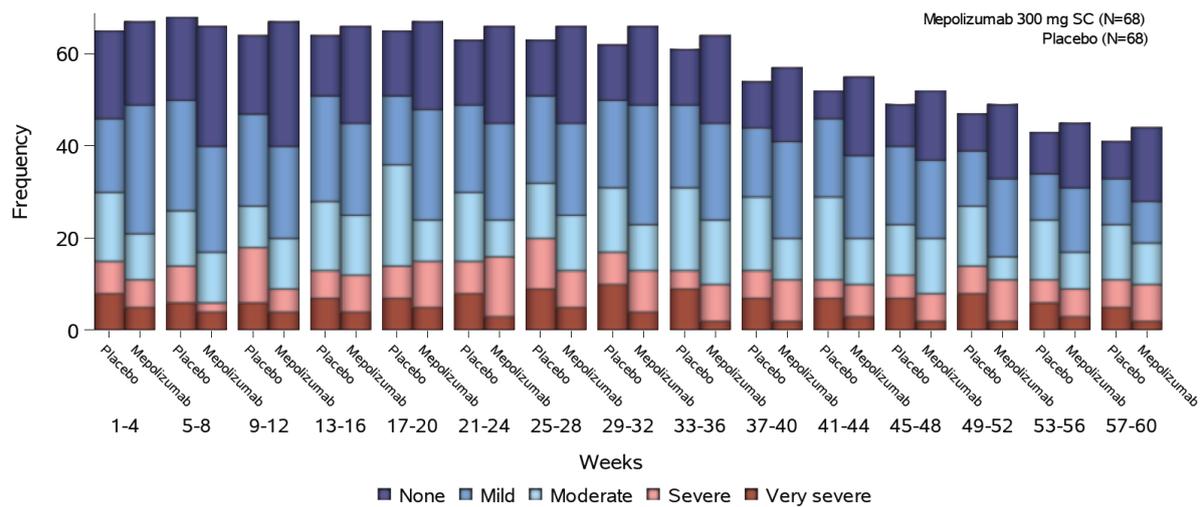


Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf für den Schweregrad des Symptoms „Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁶GSK, 2021, Abbildung 2.1)

Im zeitlichen Verlauf verringert sich die Häufigkeit des Symptoms „Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns“ in beiden Armen, wobei der Mepolizumab-Arm von Woche 5 bis Woche 60 vergleichsweise eine geringere Häufigkeit zu verzeichnen hat als der Kontrollarm. Am häufigsten treten in beiden Armen keine, milde oder moderate Symptome auf, wobei der Anteil der Personen mit sehr schwerer Symptomatik im Mepolizumab-Arm zu allen Zeitpunkten geringer ist als im Kontrollarm.

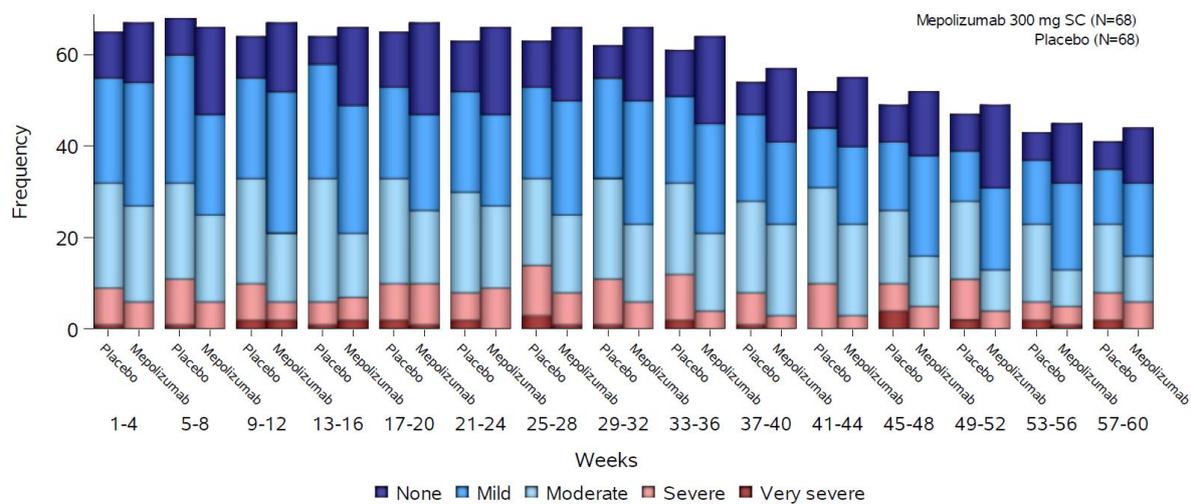


Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf für den Schweregrad des Symptoms „Post-nasaler Drip“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁶GSK, 2021, Abbildung 2.1)

Im zeitlichen Verlauf verringert sich die Häufigkeit des Symptoms „Post-nasaler Drip“ in beiden Armen, wobei der Mepolizumab-Arm zu allen Zeitpunkten vergleichsweise eine geringere Häufigkeit zu verzeichnen hat als der Kontrollarm. Am häufigsten treten in beiden Armen keine, milde oder moderate Symptome auf. Der Anteil der Personen mit schwerer und sehr schwerer Symptomatik ist zu den meisten Zeitpunkten im Mepolizumab-Arm geringer als im Kontrollarm.

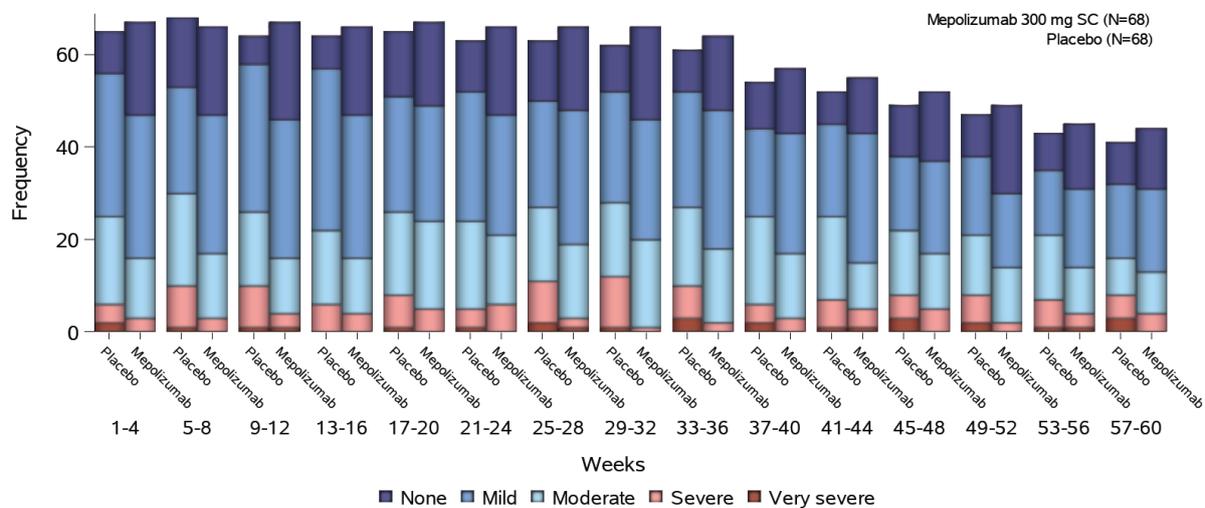


Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf für den Schweregrad des Symptoms „Laufende Nase“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁶GSK, 2021, Abbildung 2.1)

Im zeitlichen Verlauf verringert sich die Häufigkeit des Symptoms „Laufende Nase“ in beiden Armen, wobei der Mepolizumab-Arm zu allen Zeitpunkten vergleichsweise eine geringere Häufigkeit zu verzeichnen hat als der Kontrollarm. Am häufigsten treten in beiden Armen keine, milde oder moderate Symptome auf. Der Anteil der Personen mit schwerer und sehr schwerer Symptomatik ist zu den meisten Zeitpunkten im Mepolizumab-Arm geringer als im Kontrollarm.

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

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

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

4.3.1.3.1.2.8 Hospitalisierung – RCT

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
MEA115921 (MIRRA)	Ein Patient zählt als hospitalisiert, wenn er ab Baseline mindestens einen Tag stationär im Krankenhaus (Intensivstation oder Normalstation) behandelt wurde. Folgende Ergebnisse werden dargestellt für alle Patienten und für Patienten in deutschen Studienzentren: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Responder in jeder Behandlungsgruppe • Nicht-adjustierte Schätzer für OR, RR und der absoluten Risikoreduktion mit 95% KI und p-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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung 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
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Hospitalisierung wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder allgemeine Station) nach Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder allgemeine Station) nach Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
n	54	56
Responder, n (%)	10 (19)	9 (16)
Non-Responder, n (%)	44 (81)	47 (84)
Odds Ratio [1][2]	0.88	
95% Konfidenzintervall	(0.32, 2.47)	
p-Wert	0.813	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.84	
95% Konfidenzintervall	(0.27, 2.56)	
Relatives Risiko	0.87	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.35, 2.02)	
Absolute Risikoreduktion	-0.02	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.18, 0.12)	
p-Wert [5]	0.804	
statistische Methodik	[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. [2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW). [3] Exakte Methode. [4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [5] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an.	
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.27)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder allgemeine Station)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder allgemeine Station, nur deutsche Patienten) nach Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder allgemeine Station, nur deutsche Patienten) nach Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
n	6	5
Responder, n (%)	2 (33)	1 (20)
Non-Responder, n (%)	4 (67)	4 (80)
Odds Ratio [1][2]	0.42	
95% Konfidenzintervall	(0.02, 9.40)	
p-Wert	0.585	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.53	
95% Konfidenzintervall	(0.01, 14.52)	
Relatives Risiko	0.60	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.02, 5.63)	
Absolute Risikoreduktion	-0.13	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.67, 0.46)	
p-Wert [5]	1.000	
statistische Methodik	[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. [2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis und Baseline BVA Score. [3] Exakte Methode. [4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [5] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an.	
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.33)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder allgemeine Station, nur deutsche Patienten)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Baseline.

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

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

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die 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 4-64: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
MEA115921 (MIRRA)	<p>Der Short Form-36 (SF-36) Health Survey Version 2 ist eine 36-Item-Kurzbefragung, die die allgemeine HRQoL in einer Vielzahl von Settings misst. Der SF-36 v2 bewertet 8 Gesundheitsdomänen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einschränkungen bei körperlichen Aktivitäten aufgrund von Gesundheitsproblemen (körperliche Funktionsfähigkeit); 2. Einschränkungen bei sozialen Aktivitäten aufgrund von körperlichen oder emotionalen Problemen (soziale Funktionsfähigkeit); 3. Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aufgrund von körperlichen Gesundheitsproblemen (körperliche Rollenfunktion); 4. körperliche Schmerzen; 5. allgemeine psychische Gesundheit (psychisches Wohlbefinden); 6. Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aufgrund von emotionalen Problemen (emotionale Rollenfunktion); 7. Energie und Müdigkeit (Vitalität) 8. allgemeine Gesundheitswahrnehmung. <p>Der SF-36 v2 hat auch 2 Gesamtscores: die Zusammenfassung der mentalen Komponenten (MCS) und die Zusammenfassung der physischen Komponenten (PCS).</p> <p>Die Gesundheitskonzepte werden auf einer Skala von 0-100 bewertet, wobei höhere Werte einen günstigeren Gesundheitszustand anzeigen.</p> <p>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SF-36 Scores zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline je Domäne (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von PCS und MCS zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline (pro Visite dargestellt in Anhang 4-G) • Veränderung der SF-36 Gesundheitsdomänen von Baseline zu Woche 52 (dargestellt in Anhang 4-G) • MID nach PCS und MCS: Anteil der Patienten mit SF-36 des letzten Fragebogens zu Woche 48 bis Woche 52 – („minus“) SF-36 zu Visite 2 (Baseline) ≥ 5 • Responschwelle nach IQWiG (15%) nach PCS und MCS: Anteil der Patienten mit SF-36 des letzten Fragebogens zu Woche 48 bis Woche 52 – („minus“) SF-36 zu Visite 2 (Baseline) ≥ 9.4 für PCS und ≥ 9.6 für MCS <p>Die Auswertung basiert auf folgenden Methoden (Reihenfolge entsprechend wie oben):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) unter Verwendung der Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline SF-36, Region (EU vs. Rest der Welt), Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baseline SF-36 und Visite und Behandlungsgruppe: LS Mean, 95% KI, Hedges' g und p-Wert (gilt für Punkt 1-2) • Logistisches Regressionsmodell unter Verwendung der Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. Rest der Welt): Anzahl der Responder in jeder Behandlungsgruppe, adjustiertes OR mit 95% KI und p-Wert, nicht-adjustierte Schätzer für OR, RR und der absoluten Risikoreduktion mit 95% KI und p-Wert (gilt für Punkt 3-4)

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 4-65: 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
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor

verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der SF-36 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

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

4.3.1.3.1.1 Veränderung des SF-36 – RCT

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)	Population	
	ITT	
	N	68
	68	68
	Baseline	
	n	68
	67	
	Mittelwert	40.97
	40.88	
	SD	9.792
	11.333	
	Median	43.08
	42.29	
	Min/Max	18.6 / 58.7
	16.0 / 66.2	
	Woche 52	
	n	61
	64	
	Mittelwert	42.95
	43.27	
	SD	8.917
	9.339	
	Median	44.75
	44.98	
	Min/Max	24.5 / 61.1
	20.9 / 62.3	
	Veränderung zu Baseline in Woche 52	
	n [1]	68
	67	
	n [2]	61
	63	
	LS Mean (SE)	42.71 (0.754)
	43.16 (0.743)	
	Veränderung LS Mean (SE)	1.60 (0.754)
	2.06 (0.743)	
	Differenz	0.46
	95% Konfidenzintervall	(-1.64, 2.55)

Studie			Ergebnisse für Veränderung des SF-36 PCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52		
MEA115921 (MIRRA)		Kontrolle	Mepolizumab		
p-Wert		0.667			
Hedges' g (95% KI) [3]		0.08 (-0.28, 0.43)			
statistische Methodik		<p>[1] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte.</p> <p>[2] Anzahl der Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>[3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE.</p> <p>Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baseline PCS, Baseline OCS Tagesdosis, Region (EU vs. RoW), Behandlung und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt.</p> <p>Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.</p>			
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 4.2; ⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.18)					

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „SF-36 PCS“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

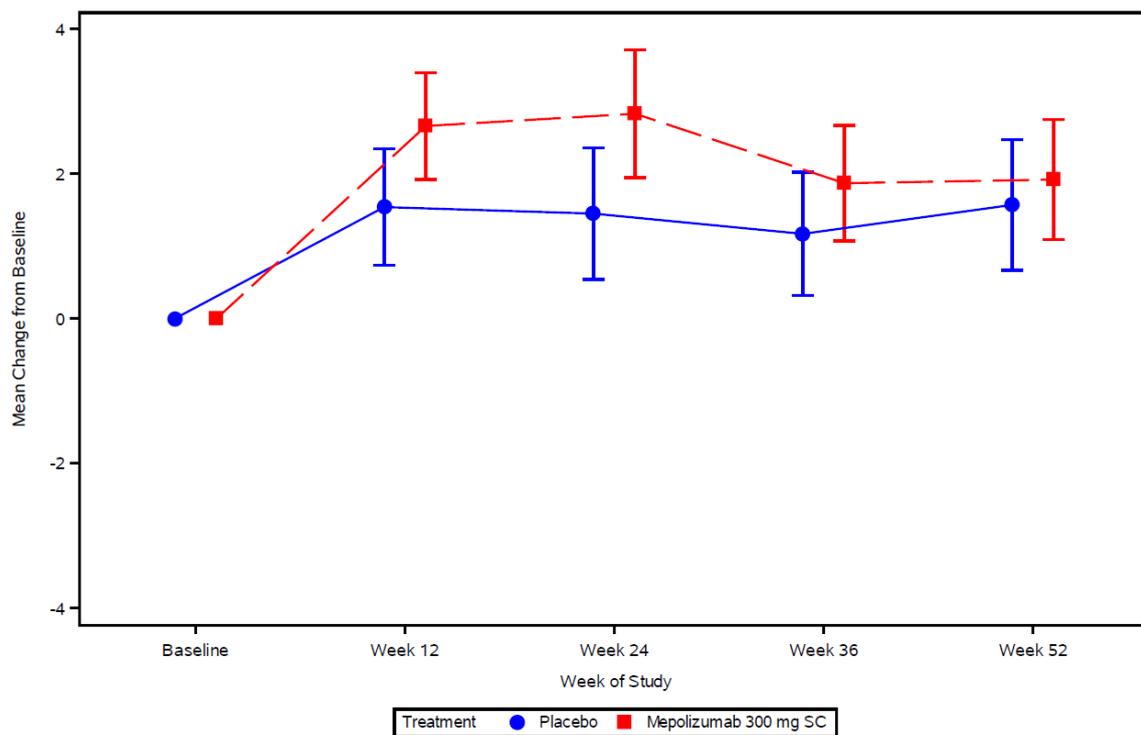


Abbildung 4-11: Zeitlicher Verlauf für die SF-36 PCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (32GSK, 2017, Abbildung 4.2)

Im zeitlichen Verlauf ist ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 12 bis Woche 52 zeigt sich im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Lebensqualität bezüglich des SF-36 für den PCS 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 4-67: Ergebnisse für Veränderung des SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
Baseline		
n	68	67
Mittelwert	50.23	48.57
SD	10.221	10.468

Studie	Ergebnisse für Veränderung des SF-36 MCS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52		
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab	
	Median	52.08	51.55
	Min/Max	24.8 / 67.9	24.8 / 67.4
Woche 52			
n	61	64	
Mittelwert	50.73	48.69	
SD	10.812	9.318	
Median	54.01	50.02	
Min/Max	16.1 / 63.5	17.7 / 63.3	
Veränderung zu Baseline in Woche 52			
n [1]	68	67	
n [2]	61	63	
LS Mean (SE)	50.37 (0.936)	49.12 (0.920)	
Veränderung LS Mean (SE)	1.02 (0.936)	-0.23 (0.920)	
Differenz	-1.25		
95% Konfidenzintervall	(-3.85, 1.35)		
p-Wert	0.344		
Hedges' g (95% KI) [3]	-0.17 (-0.52, 0.18)		
statistische Methodik	<p>[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 Baseline MCS, Baseline OCS Tagesdosis, Region (EU vs. RoW), Behandlung 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.</p>		
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 4.2; ⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.9)			

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „SF-36 MCS“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

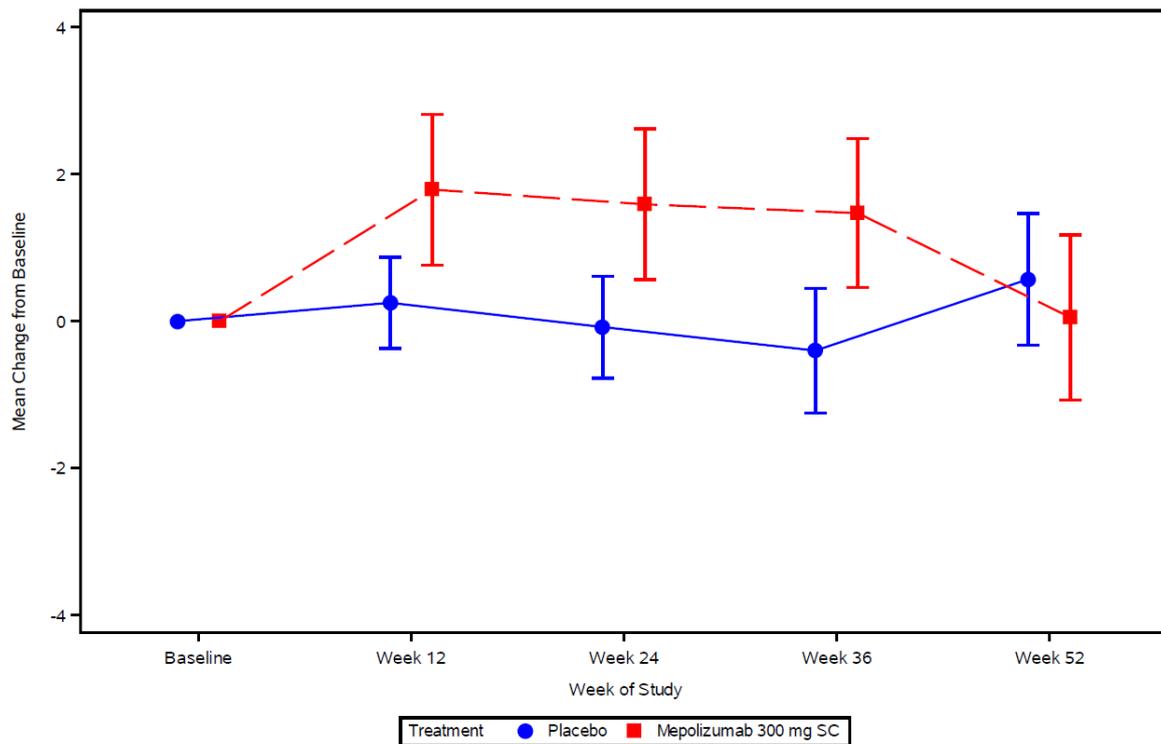


Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf für die SF-36 MCS mit dem zu bewertenden Arzneimittel (32GSK, 2017, Abbildung 4.2)

Im zeitlichen Verlauf ist ein geringer Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu erkennen, denn von Woche 12 bis Woche 36 zeigt sich im Mepolizumab-Arm eine Verbesserung der Lebensqualität bezüglich des SF-36 für den MCS im Vergleich zu Baseline. In Woche 52 liegt der Mittelwert der Kontrollgruppe über dem von Mepolizumab.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.2 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 4-68: Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS \geq 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS \geq 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52		
	Kontrolle	Mepolizumab	
MEA115921 (MIRRA)	Population		
	ITT		
	N	68	68
	n	68	67
	Responder, n (%)	17 (25)	18 (27)
	Non-Responder, n (%)	51 (75)	49 (73)
	Fehlende Antwort, n (%)	7 (10)	4 (6)
	Odds Ratio [1][2]	0.97	
	95% Konfidenzintervall	(0.42, 2.24)	
	p-Wert	0.936	
	Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.91	
	95% Konfidenzintervall	(0.39, 2.11)	
	Relatives Risiko	0.93	
	95% Konfidenzintervall [4]	(0.49, 1.67)	
	Absolute Risikoreduktion	-0.02	
	95% Konfidenzintervall [4]	(-0.17, 0.13)	
	p-Wert [5]	0.846	
	statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für Baseline SF-36, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem</p>	

Studie	Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS \geq 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle. Hinweis: 1 Mepolizumab Patient mit fehlendem Baseline Score wurde aus der Analyse ausgeschlossen.	
Quelle (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.19)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „SF-36 Responder (PCS \geq 5 Punkte)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS \geq 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS \geq 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	68
	n	68
	Responder, n (%)	15 (22)
	Non-Responder, n (%)	53 (78)
	Fehlende Antwort, n (%)	7 (10)
	Odds Ratio [1][2]	1.84
	95% Konfidenzintervall	(0.68, 4.98)
	p-Wert	0.227
	Unadjustiertes Odds Ratio [3]	1.44
	95% Konfidenzintervall	(0.56, 3.80)
	Relatives Risiko	1.34
	95% Konfidenzintervall [4]	(0.65, 3.19)
	Absolute Risikoreduktion	0.06
	95% Konfidenzintervall [4]	(-0.08, 0.20)
	p-Wert [5]	0.514

Studie	Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS \geq 5 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für Baseline SF-36, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p> <p>Hinweis: 1 Mepolizumab Patient mit fehlendem Baseline Score wurde aus der Analyse ausgeschlossen.</p>	
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.10)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „SF-36 Responder (MCS \geq 5 Punkte)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS \geq 9.4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS \geq 9.4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	68	68
n	68	67
Responder, n (%)	9 (13)	8 (12)
Non-Responder, n (%)	59 (87)	59 (88)
Fehlende Antwort, n (%)	7 (10)	4 (6)
Odds Ratio [1][2]	1.29	
95% Konfidenzintervall	(0.43, 3.87)	
p-Wert	0.646	

Studie	Ergebnisse für SF-36 Responder (PCS \geq 9.4 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	1.12	
95% Konfidenzintervall	(0.36, 3.60)	
Relatives Risiko	1.11	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.43, 3.19)	
Absolute Risikoreduktion	0.01	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.11, 0.13)	
p-Wert [5]	>0.999	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für Baseline SF-36, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p> <p>Hinweis: 1 Mepolizumab Patient mit fehlendem Baseline-Score wurde aus der Analyse ausgeschlossen.</p>	
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.65)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „SF-36 Responder (PCS \geq 9.4 Punkte)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS \geq 9.6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS \geq 9.6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
n	68	67
Responder, n (%)	3 (4)	10 (15)

Studie	Ergebnisse für SF-36 Responder (MCS \geq 9.6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
Non-Responder, n (%)	65 (96)	57 (85)
Fehlende Antwort, n (%)	7 (10)	4 (6)
Odds Ratio [1][2]	0.19	
95% Konfidenzintervall	(0.04, 0.94)	
p-Wert	0.042	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.27	
95% Konfidenzintervall	(0.04, 1.10)	
Relatives Risiko	0.30	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.07, 0.98)	
Absolute Risikoreduktion	-0.11	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.22, -0.01)	
p-Wert [5]	0.045	
statistische Methodik	<p>[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder kategorisiert.</p> <p>[2] Logistische Regressionsanalyse adjustiert für Baseline SF-36, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW).</p> <p>[3] Exakte Methode.</p> <p>[4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik.</p> <p>[5] 2-seitiger Fisher's Exact Test</p> <p>Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einem Vorteil von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p> <p>Hinweis: 1 Mepolizumab Patient mit fehlendem Baseline-Score wurde aus der Analyse ausgeschlossen.</p>	
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.66)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „SF-36 Responder (MCS \geq 9.6 Punkte)“ einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab zu Woche 52.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (4.3.1.2.1). Die Intervention in der eingeschlossenen Studie entspricht der zugelassenen Therapie und die 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 4-72: Operationalisierung von WPAI

Studie	Operationalisierung
MEA115921 (MIRRA)	<p>Der WPAI-Fragebogen ist ein Instrument, um Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten zu messen (³⁰Reilly, 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.</p> <p>Die Ergebnisse wurden als prozentuale Beeinträchtigung angegeben (0 bis 100%), wobei eine höhere Prozentzahl eine stärkere Verringerung der Produktivität und stärkere Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten anzeigt. (³⁰Reilly, et al., 1993; ³¹Reilly, 2021). Der WPAI - Allgemeine Gesundheit wurde von den im elektronischen Tagebuch zu Visite 2 (Randomisierung) ausgefüllt und dann zu jeder nachfolgenden Visite bis zum regulären Studienende oder einem vorzeitigen Studienabbruch.</p> <p>Im Dossier wird der WPAI wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) von Baseline zu Woche 52 • Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) von Baseline zu Woche 52 • Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) von Baseline zu Woche 52 • Veränderung des WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) von Baseline zu Woche 52 <p>Die Veränderung des WPAI pro Visite ist dargestellt in Anhang 4-G.</p> <p>Dabei wurde ein Mixed Model of Repeated Measures (MMRM) unter Verwendung der Kovariablen Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline WPAI, Region (EU vs. Rest der Welt), Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baseline WPAI und Visite und Behandlungsgruppe zur Auswertung herangezogen.</p>

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

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

Tabelle 4-73: 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
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfer, 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 4-74: Ergebnisse für WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	68	68
Baseline		
n	43	35
Mittelwert	9.1	13.3
SD	24.76	28.50
Median	0.0	0.0
Min/Max	0 / 100	0 / 100
Woche 52		
n	40	35
Mittelwert	8.4	8.9
SD	20.10	24.36
Median	0.0	0.0
Min/Max	0 / 100	0 / 100
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n [1]	43	35
n [2]	39	31
LS Mean (SE)	8.38 (3.029)	10.72 (3.406)
Veränderung LS Mean (SE)	-0.76 (3.029)	1.59 (3.406)
Differenz	2.35	
95% Konfidenzintervall	(-6.75, 11.44)	
p-Wert	0.608	
Hedges' g (95% KI) [3]	0.12 (-0.35, 0.59)	

Studie	Ergebnisse für WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
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 mit den Kovariaten Baselinewert, Baseline OCS Tagesdosis, Region (EU vs. RoW), Behandlung 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: (³² GSK, 2017, Tabelle 4.3; ⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.35)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

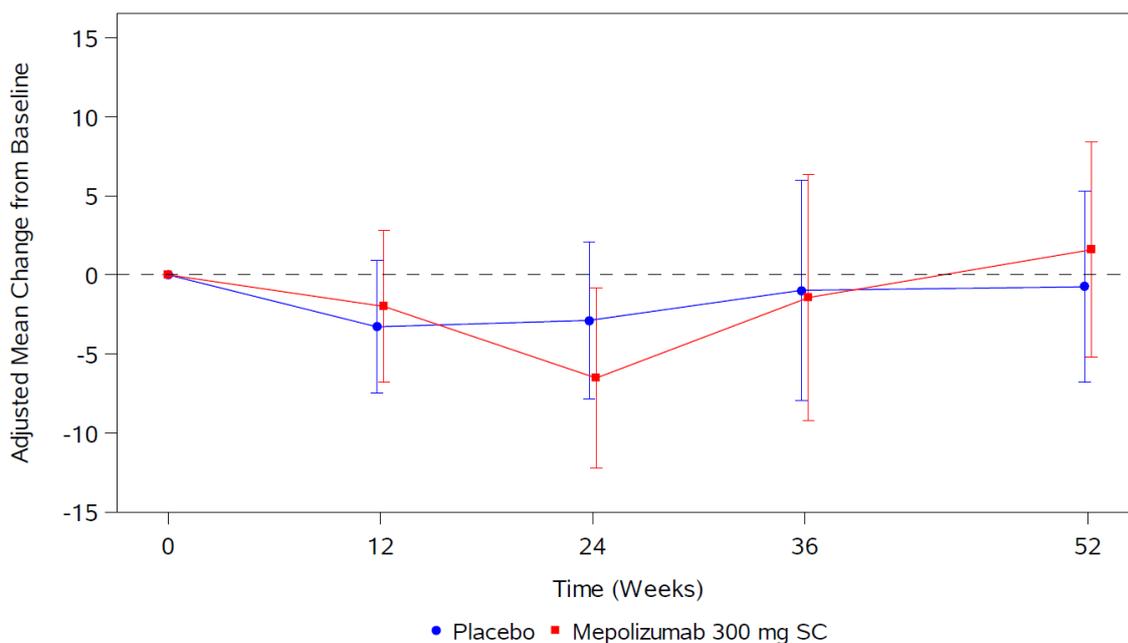


Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁸GSK, 2021, Abbildung 7.11)

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

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	68	68
Baseline		
n	38	31
Mittelwert	20.8	23.2
SD	18.80	26.25
Median	20.0	20.0
Min/Max	0 / 90	0 / 80
Woche 52		
n	35	32
Mittelwert	19.7	18.1
SD	18.23	19.75
Median	20.0	10.0
Min/Max	0 / 70	0 / 80
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n [1]	38	31
n [2]	31	26
LS Mean (SE)	19.61 (3.022)	18.05 (3.308)
Veränderung LS Mean (SE)	-0.68 (3.022)	-2.24 (3.308)
Differenz	-1.57	
95% Konfidenzintervall	(-10.56, 7.43)	
p-Wert	0.728	
Hedges' g (95% KI) [3]	-0.09 (-0.61, 0.43)	

Studie	Ergebnisse für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
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 mit den Kovariaten Baseline, Baseline OCS Tagesdosis, Region (EU vs. RoW), Behandlung 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: (³² GSK, 2017, Tabelle 4.3; ⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.42)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

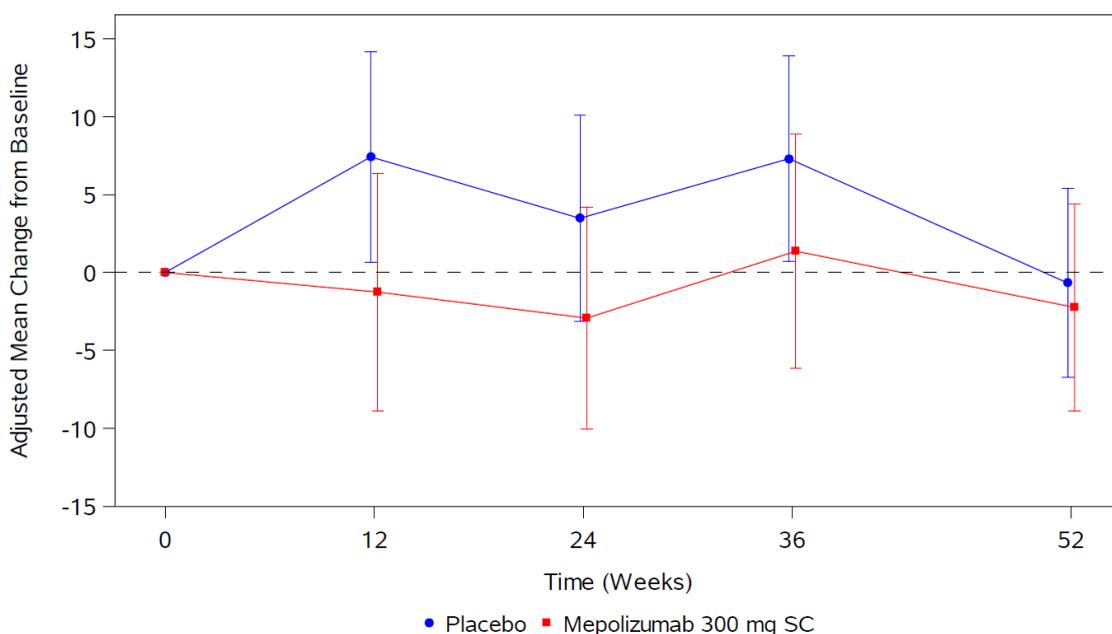


Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁸GSK, 2021, Abbildung 7.12)

Im zeitlichen Verlauf lässt sich ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab erkennen, denn der Mepolizumab-Arm zeigt zu fast allen Zeitpunkten (ausgenommen Woche 36) eine Verbesserung in Bezug zur Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit, wohingegen im Kontrollarm eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline (ausgenommen Woche 52) sichtbar wird. Zu jedem Zeitpunkt liegen die mittleren Werte des Mepolizumab-Arms unterhalb dem des Kontrollarms.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	68	68
Baseline		
n	38	31
Mittelwert	23.0	26.7
SD	20.38	31.08
Median	20.0	20.0
Min/Max	0 / 98	0 / 95
Woche 52		
n	35	32
Mittelwert	22.9	20.6
SD	22.65	21.65
Median	20.0	15.0
Min/Max	0 / 81	0 / 80
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n [1]	38	31
n [2]	31	26
LS Mean (SE)	22.63 (3.610)	20.71 (3.953)
Veränderung LS Mean (SE)	-0.17 (3.610)	-2.09 (3.953)
Differenz	-1.92	
95% Konfidenzintervall	(-12.67, 8.83)	
p-Wert	0.722	
Hedges' g (95% KI) [3]	-0.09 (-0.62, 0.43)	

Studie	Ergebnisse für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
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 mit den Kovariaten Baseline, Baseline OCS Tagesdosis, Region (EU vs. RoW), Behandlung 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: (³² GSK, 2017, Tabelle 4.3; ⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.49)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

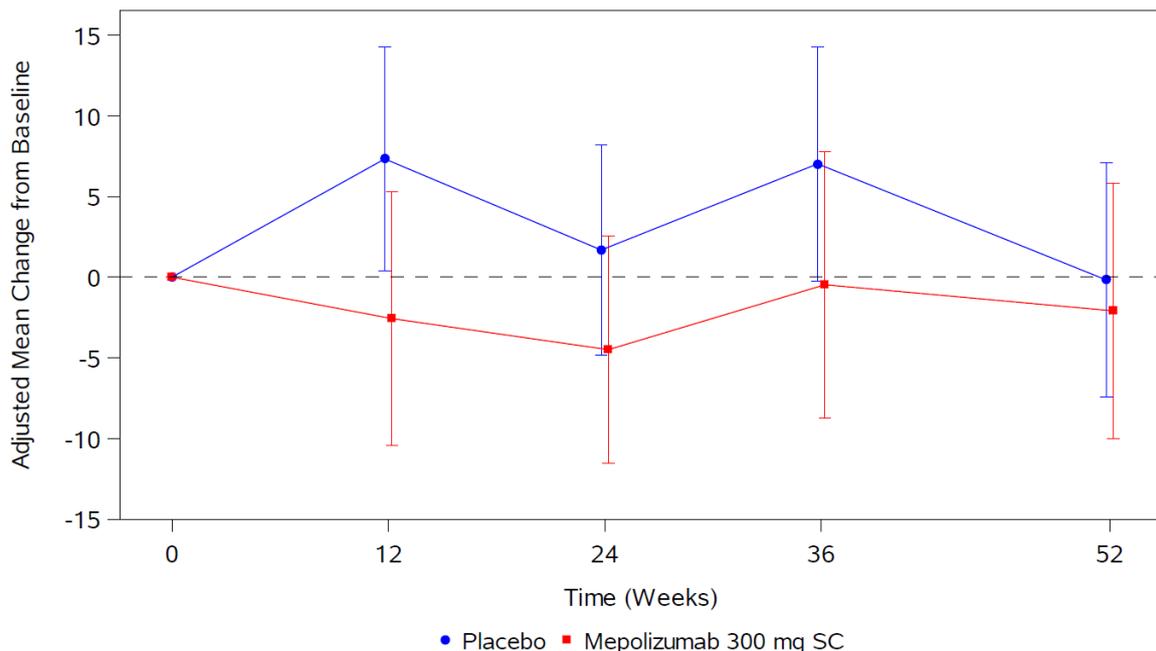


Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁸GSK, 2021, Abbildung 7.13)

Im zeitlichen Verlauf lässt sich ein durchgängiger Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab erkennen, denn der Mepolizumab-Arm zeigt zu allen Zeitpunkten eine Verbesserung in Bezug zur Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit, wohingegen im Kontrollarm eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline sichtbar wird. Zu jedem Zeitpunkt liegen die Mittelwerte des Mepolizumab-Arms unterhalb denen den Kontrollarms.

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse für WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	ITT	
Population		
N	68	68
Baseline		
n	67	68
Mittelwert	39.6	36.8
SD	28.68	29.14
Median	40.0	30.0
Min/Max	0 / 90	0 / 90
Woche 52		
n	56	65
Mittelwert	28.9	34.9
SD	26.54	25.01
Median	20.0	30.0
Min/Max	0 / 90	0 / 80
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n [1]	67	68
n [2]	56	65
LS Mean (SE)	30.22 (2.612)	35.95 (2.438)
Veränderung LS Mean (SE)	-7.28 (2.612)	-1.54 (2.438)
Differenz	5.74	
95% Konfidenzintervall	(-1.34, 12.81)	

Studie		
Ergebnisse für WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52		
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
p-Wert	0.111	
Hedges' g (95% KI) [3]	0.29 (-0.07, 0.65)	
statistische Methodik	<p>[1] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten für einen oder mehrere Zeitpunkte.</p> <p>[2] Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum jeweiligen Zeitpunkt.</p> <p>[3] Abgeleitet aus LS Mean und zugehörigen SE.</p> <p>Hinweis: Die Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM mit den Kovariaten Baseline, Baseline OCS Tagesdosis, Region (EU vs. RoW), Behandlung und Visite, sowie Interaktionsterme für Visite und Baselinewert und Visite und Behandlungsgruppe durchgeführt.</p> <p>Die LS Mean Schätzwerte sind entsprechend dem beobachteten Anteil jeder kategorialen Kovariate in den Studiendaten gewichtet.</p>	
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 4.3; ⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.56)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zu Woche 52.

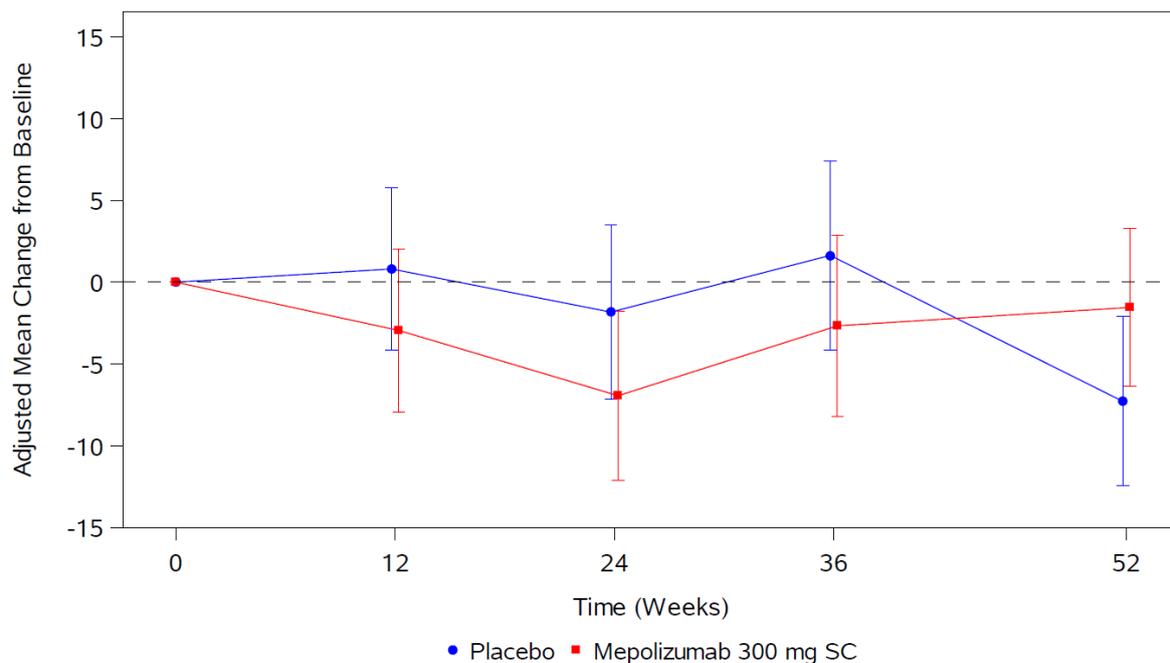


Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf für WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (⁴⁸GSK, 2021, Abbildung 7.14)

Im zeitlichen Verlauf lässt sich ein Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab erkennen, denn der Mepolizumab-Arm zeigt zu allen Zeitpunkten eine Verbesserung in Bezug zur Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit, wohingegen im Kontrollarm sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline sichtbar wird.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse**4.3.1.3.1.4.1 Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen – RCT**

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
MEA115921 (MIRRA)	<p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UEs) während der Behandlung bzw. UEs während der Behandlung ohne krankheitsbezogene UEs: Responderanalyse – die folgenden Ergebnisse werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten mit Ereignis pro Behandlungsgruppe • Nicht-adjustierte Schätzungen mit 95% KI und p-Wert: Odds Ratio, relatives Risiko, absolute Risikoreduktion • Anteil der Patienten mit einem UE während der Behandlung nach SOC und PT, einschließlich SOCs und PTs, die in mindestens 10% der Patienten in jedem Behandlungsarm aufgetreten sind oder in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der der Patienten in jedem Behandlungsarm. <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)</u></p> <p>Schwerwiegende nicht tödliche unerwünschte Ereignisse während der Behandlung: Responderanalyse - die folgenden Ergebnisse werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten mit Ereignis pro Behandlungsgruppe • Nicht-adjustierte Schätzungen mit 95% KI und 2-seitigem Fisher's exakter p-Wert: Odds Ratio, relatives Risiko, absolute Risikoreduktion • Anteil der Patienten mit einem schwerwiegenden nicht tödlichen UE während der Behandlung nach SOC und PT, einschließlich SOCs und PTs, die in mindestens 10% der Patienten in jedem Behandlungsarm aufgetreten sind oder in mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der der Patienten in jedem Behandlungsarm. <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten mit Ereignis pro Behandlungsgruppe • Nicht-adjustierte Schätzungen mit 95% KI und 2-seitigem Fisher's exakter p-Wert: Odds Ratio, relatives Risiko, absolute Risikoreduktion • Auf die Darstellung der UEs, die zum Studienabbruch führten nach SOC & PT wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen verzichtet (Kein Ereignis trat bei $\geq 10\%$ der Patienten oder bei ≥ 10 und $\geq 1\%$ der Patienten auf). <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESIs): Responderanalyse. Als UESIs wurden UEs der folgenden Kategorien definiert: systemische (nicht-allergische und allergische/Hypersensitivitäts-) Reaktionen, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, kardiale Erkrankungen einschließlich schwerwiegende kardiale, vaskuläre,</p>

thromboembolische (CVT) und schwerwiegende ischämische Ereignisse, Infektionen und bösartige Erkrankungen. Die folgenden Ergebnisse werden dargestellt:

- Anzahl Patienten mit Ereignis pro Behandlungsgruppe
- Nicht-adjustierte Schätzungen mit 95% KI und 2-seitigem Fisher's exakter p-Wert: Odds Ratio, relatives Risiko, absolute Risikoreduktion

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

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

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEA115921 (MIRRA)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Unerwünschte Ereignisse wurden als Sicherheitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population.

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

4.3.1.3.1.4.1.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)		
	Population	SAF
	N=68	N=68
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	64 (94) 66 (97)
	Odds Ratio	2.06
	95% Konfidenzintervall	(0.28, 23.43)
	Relatives Risiko	1.03
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.94, 1.14)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0.03
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.05, 0.12)
	p-Wert [2]	0.680
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	
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2021, Tabelle 3.1)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
	Kontrolle	Mepolizumab	OR (95% KI) p-Wert [3]	RR (95% KI) [2]	ARR (95% KI) [2]
Population	SAF				
	N=68	N=68			
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (78)	57 (84)	1.47 (0.57, 3.86) 0.514	1.08 (0.90, 1.30)	0.06 (-0.08, 0.20)
Nasopharyngitis	16 (24)	12 (18)	0.70 (0.27, 1.74) 0.525	0.75 (0.35, 1.51)	-0.06 (-0.20, 0.08)
Sinusitis	11 (16)	14 (21)	1.34 (0.51, 3.58) 0.659	1.27 (0.61, 2.90)	0.04 (-0.09, 0.18)
Infektion der oberen Atemwege	11 (16)	14 (21)	1.34 (0.51, 3.58) 0.659	1.27 (0.61, 2.90)	0.04 (-0.09, 0.18)
Bronchitis	9 (13)	7 (10)	0.75 (0.22, 2.44) 0.791	0.78 (0.28, 2.04)	-0.03 (-0.15, 0.09)
Influenza	8 (12)	7 (10)	0.86 (0.25, 2.91) >0.999	0.88 (0.31, 2.52)	-0.01 (-0.13, 0.10)
Atemwegsinfektion	8 (12)	6 (9)	0.73 (0.20, 2.55) 0.779	0.75 (0.25, 2.07)	-0.03 (-0.14, 0.08)
Erkrankungen des Nervensystems	32 (47)	38 (56)	1.43 (0.69, 2.96) 0.391	1.19 (0.85, 1.68)	0.09 (-0.09, 0.26)
Kopfschmerzen	12 (18)	22 (32)	2.23 (0.93, 5.49) 0.074	1.83 (1.00, 3.61)	0.15 (0.00, 0.29)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (41)	40 (59)	2.04 (0.98, 4.28) 0.059	1.43 (1.00, 2.08)	0.18 (0.00, 0.34)
Fatigue	10 (15)	10 (15)	1.00 (0.34, 2.90) >0.999	1.00 (0.41, 2.45)	0.00 (-0.13, 0.13)
Reaktion an der Injektionsstelle	7 (10)	9 (13)	1.33 (0.41, 4.49) 0.791	1.29 (0.49, 3.52)	0.03 (-0.09, 0.15)
Fieber	8 (12)	7 (10)	0.86 (0.25, 2.91) >0.999	0.88 (0.31, 2.52)	-0.01 (-0.13, 0.10)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
	Kontrolle	Mepolizumab	OR (95% KI) p-Wert [3]	RR (95% KI) [2]	ARR (95% KI) [2]
Population	SAF				
	N=68	N=68			
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	30 (44)	38 (56)	1.60 (0.77, 3.34) 0.230	1.27 (0.90, 1.83)	0.12 (-0.06, 0.29)
Arthralgie	12 (18)	15 (22)	1.32 (0.52, 3.40) 0.668	1.25 (0.61, 2.69)	0.04 (-0.09, 0.18)
Rückenschmerzen	6 (9)	9 (13)	1.58 (0.47, 5.72) 0.585	1.50 (0.55, 4.35)	0.04 (-0.07, 0.16)
Myalgie	9 (13)	6 (9)	0.63 (0.17, 2.15) 0.585	0.67 (0.23, 1.81)	-0.04 (-0.16, 0.07)
Nackenschmerzen	2 (3)	8 (12)	4.40 (0.82, 43.71) 0.096	4.00 (0.97, 33.39)	0.09 (0.00, 0.19)
Gastrointestinale Störungen	31 (46)	34 (50)	1.19 (0.58, 2.47) 0.731	1.10 (0.76, 1.61)	0.04 (-0.13, 0.21)
Übelkeit	13 (19)	11 (16)	0.82 (0.30, 2.17) 0.822	0.85 (0.37, 1.81)	-0.03 (-0.16, 0.10)
Diarrhö	8 (12)	12 (18)	1.61 (0.55, 4.88) 0.468	1.50 (0.64, 3.62)	0.06 (-0.06, 0.19)
Erbrechen	4 (6)	11 (16)	3.09 (0.85, 13.94) 0.098	2.75 (0.94, 14.88)	0.10 (0.00, 0.22)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums	28 (41)	35 (51)	1.52 (0.73, 3.16) 0.302	1.25 (0.86, 1.86)	0.10 (-0.07, 0.27)
Asthma	11 (16)	11 (16)	1.00 (0.36, 2.77) >0.999	1.00 (0.44, 2.27)	0.00 (-0.13, 0.13)
Husten	8 (12)	5 (7)	0.60 (0.15, 2.21) 0.561	0.63 (0.18, 1.82)	-0.04 (-0.16, 0.06)
Oropharyngealer Schmerz	5 (7)	8 (12)	1.68 (0.45, 6.88) 0.561	1.60 (0.55, 5.52)	0.04 (-0.06, 0.16)
Produktiver Husten	7 (10)	6 (9)	0.84 (0.22, 3.12) >0.999	0.86 (0.28, 2.69)	-0.01 (-0.12, 0.09)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT				
	Kontrolle	Mepolizumab	OR (95% KI) p-Wert [3]	RR (95% KI) [2]	ARR (95% KI) [2]
MEA115921 (MIRRA)	SAF				
Population	N=68	N=68			
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	13 (19)	30 (44)	3.34 (1.46, 7.87) 0.003	2.31 (1.30, 4.35)	0.25 (0.08, 0.40)
Hautausschlag	6 (9)	9 (13)	1.58 (0.47, 5.72) 0.585	1.50 (0.55, 4.35)	0.04 (-0.07, 0.16)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (15)	22 (32)	2.77 (1.12, 7.20) 0.025	2.20 (1.06, 4.79)	0.18 (0.03, 0.32)
Untersuchungen	11 (16)	15 (22)	1.47 (0.57, 3.86) 0.514	1.36 (0.66, 3.24)	0.06 (-0.08, 0.20)
Augenerkrankungen	9 (13)	16 (24)	2.02 (0.76, 5.62) 0.183	1.78 (0.85, 4.09)	0.10 (-0.03, 0.24)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (15)	13 (19)	1.37 (0.51, 3.80) 0.648	1.30 (0.61, 3.24)	0.04 (-0.09, 0.18)
Gefäßerkrankungen	2 (3)	9 (13)	5.03 (0.98, 49.21) 0.055	4.50 (1.05, 51.72)	0.10 (0.01, 0.21)
Statistische Methodik	[1] Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik. [3] 2-seitiger Fisher's Exact Test.				
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2021, Tabelle 3.3)					

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ für „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ und „Gefäßerkrankungen“ (letzteres nur auf Basis des Relativen Risikos) statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Mepolizumab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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

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 4-82: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)	N=68	N=68
Population	SAF	
Anzahl Personen mit mindestens einem SUE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	18 (26)	11 (16)
Odds Ratio	0.54	
95% Konfidenzintervall	(0.21, 1.34)	
Relatives Risiko	0.61	
95% Konfidenzintervall [1]	(0.29, 1.19)	
Absolute Risikoreduktion (%)	-0.10	
95% Konfidenzintervall [1]	(-0.25, 0.04)	
p-Wert [2]	0.209	
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	
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2021, Tabelle 3.8)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT				
	Kontrolle	Mepolizumab	OR (95% KI) p-Wert [3]	RR (95% KI) [2]	ARR (95% KI) [2]
MEA115921 (MIRRA)	SAF				
Population	SAF				
	N=68	N=68			
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (15)	4 (6)	0.36 (0.08, 1.35) 0.156	0.40 (0.07, 1.17)	-0.09 (-0.20, 0.02)
Erkrankungen der Atemwege, des Thorax und des Mediastinums	7 (10)	2 (3)	0.26 (0.03, 1.47) 0.165	0.29 (0.03, 1.22)	-0.07 (-0.17, 0.01)
Asthma	4 (6)	2 (3)	0.48 (0.04, 3.54) 0.680	0.50 (0.07, 2.76)	-0.03 (-0.12, 0.05)
Statistische Methodik	[1] Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf der Grundlage der Score-Statistik. [3] 2-seitiger Fisher's Exact Test.				
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2021, Tabelle 3.10)					

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) nach SOC und PT“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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

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

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

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 4-84: Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)		
		SAF
	N=68	N=68
Population		
Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation, der zu einem Studienabbruch führte, n (%)	1 (1)	2 (3)
Odds Ratio		2.03
95% Konfidenzintervall		(0.10, 121.54)
Relatives Risiko		2.00
95% Konfidenzintervall [1]		(0.18, 54.34)
Absolute Risikoreduktion (%)		0.01
95% Konfidenzintervall [1]		(-0.06, 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	
Quelle: ⁽⁴⁹⁾ GSK, 2021, Tabelle 3.6)		

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921		
Population	SAF	
	N=68	N=68
Anzahl Personen mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit Studienmedikation, das zu einem Studienabbruch führte, n (%)	1 (1%)	2 (3%)
PT	n [1]	n [1]
Herzstillstand	0	1
Überempfindlichkeit / Unverträglichkeit	0	1
Pneumonie	1	0
[1] Ereignisse nach PT werden pro Patient nur einmal gezählt Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 3.7)		

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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

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

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

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 4-86: 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				
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab			
Population	SAF				
	N=68	N=68	OR (95% KI) p-Wert [9]	RR (95% KI) [8]	ARR (95% KI) [8]
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]			
Systemische Reaktionen [2]	1 (1)	4 (6)	4.19 (0.40, 209.24) 0.366	4.00 (0.55, 100.99)	0.04 (-0.03, 0.13)
Systemische Reaktionen (Überempfindlichkeit) [3]	1 (1)	3 (4)	3.09 (0.24, 164.71) 0.619	3.00 (0.31, 77.02)	0.03 (-0.04, 0.11)
Systemische Reaktionen (nicht-allergisch) [3]	0	1 (1)	∞ (0.05, ∞) >0.999	∞ (0.07, ∞)	0.01 (-0.04, 0.08)
Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle [2]	9 (13)	10 (15)	1.13 (0.38, 3.39) >0.999	1.11 (0.47, 2.84)	0.01 (-0.11, 0.14)
Anaphylaxie	0	0			
Alle Infektionen [4]	53 (78)	57 (84)	1.47 (0.57, 3.86) 0.514	1.08 (0.90, 1.30)	0.06 (-0.08, 0.20)
Schwerwiegende Infektionen	10 (15)	4 (6)	0.36 (0.08, 1.35) 0.156	0.40 (0.07, 1.17)	-0.09 (-0.20, 0.02)
Opportunistische Infektionen [7]	2 (3)	5 (7)	2.62 (0.41, 28.26) 0.441	2.50 (0.51, 21.76)	0.04 (-0.04, 0.14)
Neoplasien [5]	3 (4)	1 (1)	0.32 (0.01, 4.18) 0.619	0.33 (0.01, 3.24)	-0.03 (-0.11, 0.04)
Maligne Erkrankungen [7]	2 (3)	0	0.00 (0.00, 3.46) 0.496	0.00 (0.00, 2.68)	-0.03 (-0.10, 0.03)
Herzerkrankungen [6]	6 (9)	4 (6)	0.65 (0.13, 2.88) 0.744	0.67 (0.15, 2.41)	-0.03 (-0.13, 0.07)

Studie	Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT				
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab			
Population	SAF				
	N=68	N=68			
SOC PT	n (%) [1]	n (%) [1]	OR (95% KI) p-Wert [9]	RR (95% KI) [8]	ARR (95% KI) [8]
Schwerwiegende Herzerkrankungen	2 (3)	1 (1)	0.49 (0.01, 9.72) >0.999	0.50 (0.02, 5.50)	-0.01 (-0.09, 0.06)
Schwerwiegende kardiale, vaskuläre und thromboembolische Ereignisse [7]	2 (3)	2 (3)	1.00 (0.07, 14.17) >0.999	1.00 (0.07, 14.88)	0.00 (-0.08, 0.08)
Schwerwiegende ischämische Ereignisse [7]	2 (3)	1 (1)	0.49 (0.01, 9.72) >0.999	0.50 (0.02, 5.50)	-0.01 (-0.09, 0.06)
Statistische Methodik	[1] Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation [2] Systemische und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wurden durch den Prüfarzt definiert. [3] Systemische Reaktionen (nicht-allergisch) wurden über Preferred Terms definiert: Injektionsbezogene Reaktion, Verabreichungsbezogene Reaktion oder Infusionsbezogene Reaktion. Systemische Reaktionen (Überempfindlichkeit) wurden basierend auf den Preferred Terms (alle anderen Begriffe) definiert. [4] Infektionen, die mit der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen berichtet wurden. [5] Neoplasien, berichtet mit der SOC Neoplasien. [6] Herzerkrankungen, berichtet mit der SOC Herzerkrankungen. [7] Identifiziert durch das Safety Review Team. [8] Score-Methode. [9] 2-seitiger Fisher's Exact Test				
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2021, Tabelle 3.13)					

Die Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT“ keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Sofern die Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien

ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

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.

¹⁶ unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-87: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt MEA115921 (MIRRA)											
	Alter	Geschlecht	Region	Dauer der EGPA- Erkrankung	Eosinophile im Blut	Begleitende immunsuppressive Therapie	Ethnie	VDI Score	BVAS	OCS	Gewicht
Remission	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
EGPA- Rezidiv	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
BVA Score	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Reduktion OCS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ACQ-6	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SNOT-22	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hospitalisierung	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
WPAI	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UEs	●	●	○	○	○	n.d.	●	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SUEs	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Studienabbruch wegen UEs	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
UESIs	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>Alter: <50 vs ≥50 Jahre Geschlecht: weiblich vs männlich Region: Europa vs. Rest der Welt Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L Begleitende immunsuppressive Therapie zu Baseline: ja vs nein</p> <p>Ethnie: weiß vs andere VDI Score zu Baseline: <5 vs ≥5 Baseline BVA Score: 0 vs >0 Baseline OCS Tagesdosis: ≤7.5mg vs >7.5mg - ≤12mg vs >12mg - ≤20mg vs >20mg Körpergewicht: ≤70kg vs >70kg - ≤85kg vs >85kg</p>											

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 oder nach Entblindung für den Studienbericht durchgeführten Subgruppenanalysen, dargestellt (siehe Modul 4.2.5.5). Im Weiteren wird für die für den Studienbericht durchgeführten Subgruppenanalysen der Begriff „a priori“ verwendet.

Für die ko-primären Endpunkte (kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS \leq 4 mg/Tag) und Anteil der Patienten in Remission (BVAS=0 und OCS \leq 4 mg/Tag) zu Woche 36 und 48) wurden Subgruppenanalysen für die Kategorien Region, Alter, Geschlecht, Ethnie, immunsuppressive Therapie zu Baseline, Dauer der EGPA-Erkrankung, Eosinophile im Blut zu Baseline, Baseline BVA Score, VDI Score zu Baseline, OCS-Dosis und Gewicht durchgeführt. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv wurden Interaktionsterme untersucht und eine Subgruppenanalyse für die Subgruppe Eosinophile zu Baseline durchgeführt. Für weitere Endpunkte wurden die Interaktionsterme untersucht.

Für die Unerwünschten Ereignisse wurden die Raten in den Subgruppen Alter (<65, \geq 65) Ethnie (Afrikanisch Amerikanisch/Afrikanische Herkunft, weiß, asiatisch, andere) und Geschlecht (männlich, weiblich) im Studienbericht deskriptiv dargestellt und untersucht, wobei sich keine Auffälligkeiten zeigten.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zu kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤4 mg/Tag)

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	OCS	Gewicht	Region	Alter	Geschlecht
Kumulierte Dauer der Remission	0.003	0.272	0.761	0.723	0.233
Ethnie	Immunsuppressive Therapie	Dauer der EGPA-Erkrankung	Eosinophile zu Baseline	VDI Score	BVAS
NBB	0.170	0.109	<0.001	0.170	0.458
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Interaktionsterme basieren auf einem proportionalen Odds Model mit den Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region, sowie dem jeweiligen Interaktionsterm. Die p-Werte für die Ethnie wurde nicht angegeben, da das Modell nicht konvergierte					
Baseline OCS Tagesdosis: ≤7.5mg vs >7.5mg - ≤12mg vs >12mg - ≤20mg vs >20mg			Region: Nordamerika vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥50 Jahre			VDI Score zu Baseline: <5 vs ≥5		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L		
Begleitende immunsuppressive Therapie zu Baseline: ja vs nein			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre		
Ethnie: weiß vs andere.			Baseline BVA Score: 0 vs >0		
			Körpergewicht: ≤70kg vs >70kg - ≤85kg vs >85kg		
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.3)					

Bei den a priori durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤4 mg/Tag)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppen „Baseline OCS Tagesdosis“ und „Eosinophile im Blut zu Baseline“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

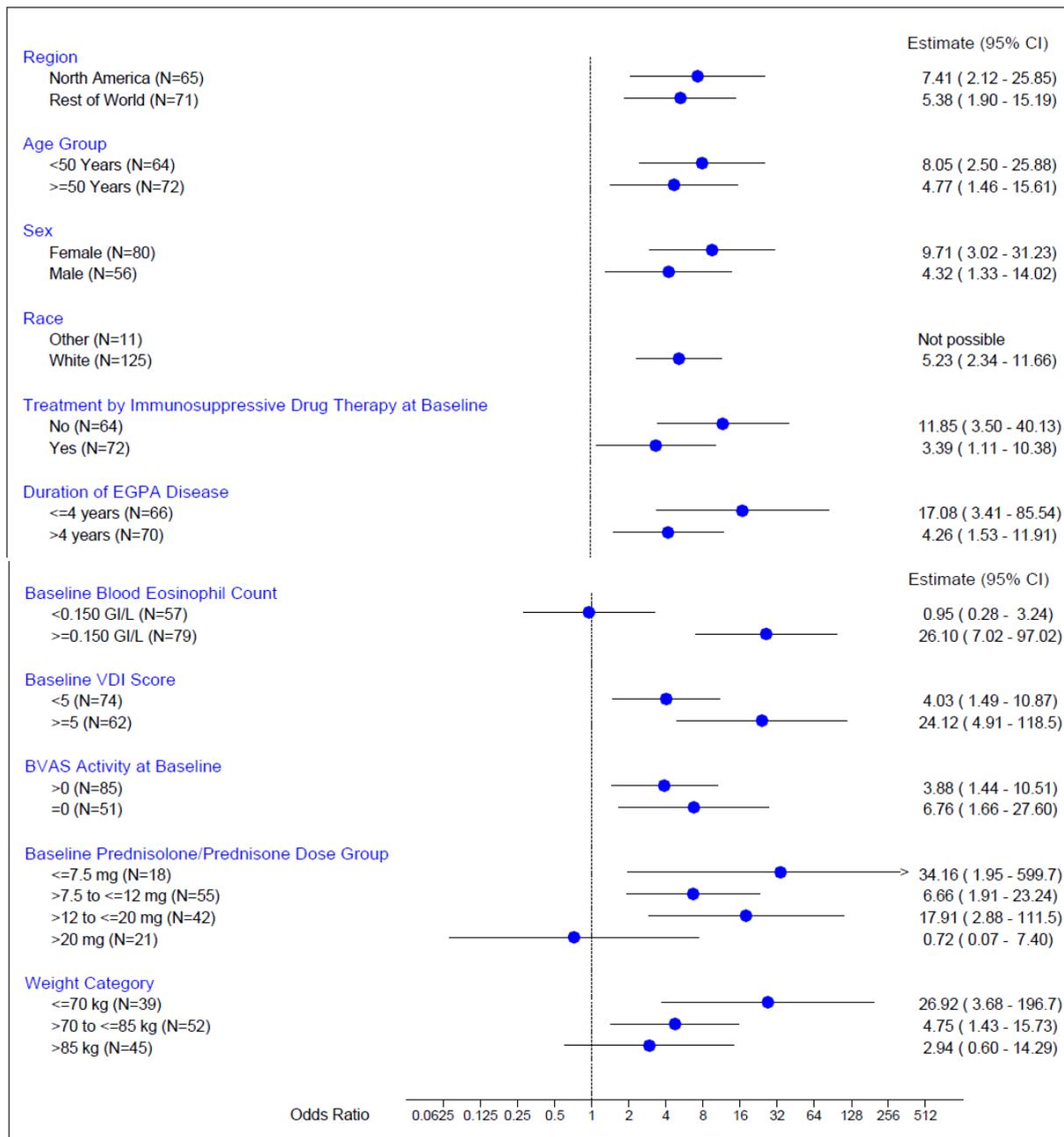


Abbildung 4-17: Ergebnisse der a priori Subgruppenanalyse für kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS \leq 4 mg/Tag). Hinweis: ein OR >1 zeigt einen Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab gegenüber Kontrolle Quelle: (³²GSK, 2017, Abbildung 2.23)

In der Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt sich für die a priori geplante Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: \geq 0.150 GI/L“ statistisch signifikante Effekte zugunsten von Mepolizumab – die gleiche Effektrichtung wie die der Gesamtpopulation. Die a priori geplante Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 GI/L“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf. In den a priori geplanten Subgruppen „Baseline

OCS Tagesdosis: ≤ 7.5 mg, >7.5 mg - ≤ 12 mg und >12 mg - ≤ 20 mg“ zeigten sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Mepolizumab, die Subgruppe „Baseline OCS Tagesdosis: >20 mg“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zu Anteil der Patienten in Remission zu Woche 36 und 48 (BVAS=0 und OCS ≤ 4 mg/Tag)

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	OCS	Gewicht	Region	Alter	Geschlecht
Anteil der Patienten in Remission	0.064	0.268	0.194	0.993	0.095
Ethnie	Immun-suppressive Therapie	Dauer der EGPA-Erkrankung	Eosinophile zu Baseline	VDI Score zu Baseline	BVAS
NBB	0.073	0.370	0.016	0.058	0.982
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Interaktionsterme basieren auf einem proportionalen Odds Model mit den Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region, sowie dem jeweiligen Interaktionsterm. Die p-Werte für die Ethnie wurde nicht angegeben, da das Modell nicht konvergierte					
Baseline OCS Tagesdosis: ≤ 7.5 mg vs >7.5 mg - ≤ 12 mg vs >12 mg - ≤ 20 mg vs >20 mg			Region: Nordamerika vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥ 50 Jahre			VDI Score zu Baseline: <5 vs ≥ 5		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥ 0.150 GI/L		
Begleitende immunsuppressive Therapie zu Baseline: ja vs nein			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤ 4 vs >4 Jahre		
Ethnie: weiß vs andere.			Baseline BVA Score: 0 vs >0		
			Körpergewicht: ≤ 70 kg vs >70 kg - ≤ 85 kg vs >85 kg		
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.18)					

Bei den a priori durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil der Patienten in Remission zu Woche 36 und 48 (BVAS=0 und OCS ≤ 4 mg/Tag)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) ein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

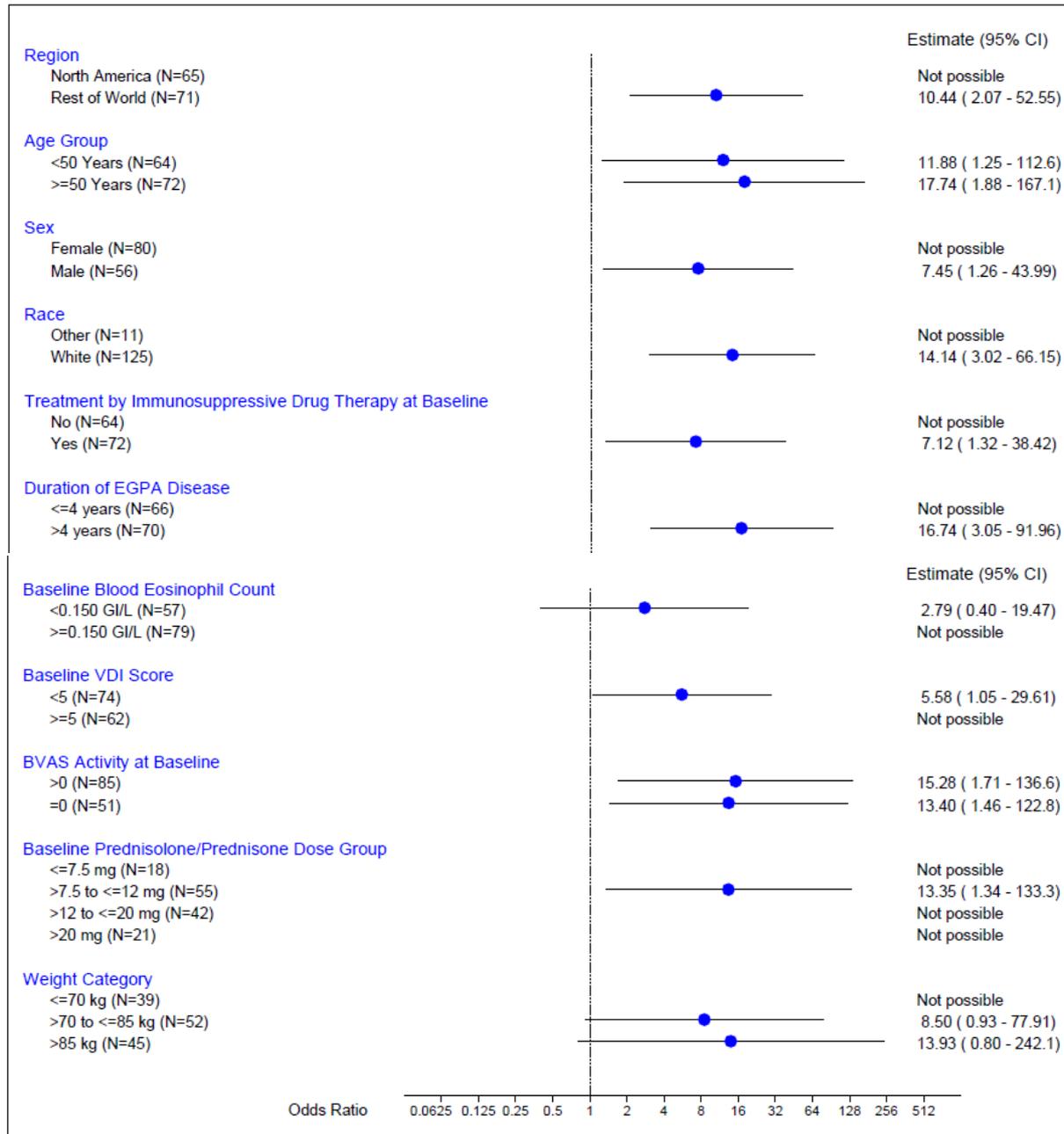


Abbildung 4-18: Ergebnisse der a priori Subgruppenanalyse für Anteil der Patienten in Remission zu Woche 36 und 48 (BVAS=0 und OCS ≤4 mg/Tag). Hinweis: ein OR >1 zeigt einen Behandlungsunterschied zugunsten von Mepolizumab gegenüber Kontrolle Quelle: (32GSK, 2017, Abbildung 2.24)

In der Studie MEA115921 (MIRRA) konnte der Behandlungseffekt für die a priori geplante Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: ≥0.150 GI/L“ nicht geschätzt werden (kein Patient in der Kontrollgruppe befand sich zu beiden Zeitpunkten in Remission, während unter Mepolizumab 15 Patienten (38%) zu beiden Zeitpunkten in Remission waren). Die a priori

geplante Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 GI/L“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	OCS	Gewicht	Region	Alter	Geschlecht
Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv	0.004	0.899	0.224	0.397	0.554
Ethnie	Immun-suppressive Therapie	Dauer der EGPA-Erkrankung	Eosinophile zu Baseline	VDI Score zu Baseline	BVAS
0.401	0.210	0.463	0.014	0.634	0.111
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Interaktionsterme basieren auf einem proportionalen Odds Model mit den Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region, sowie dem jeweiligen Interaktionsterm.					
Baseline OCS Tagesdosis: ≤7.5mg vs >7.5mg - ≤12mg vs >12mg - ≤20mg vs >20mg			Region: Nordamerika vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥50 Jahre			VDI Score zu Baseline: <5 vs ≥5		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L		
Begleitende immunsuppressive Therapie zu Baseline: ja vs nein			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre		
Ethnie: weiß vs andere.			Baseline BVA Score: 0 vs >0		
			Körpergewicht: ≤70kg vs >70kg - ≤85kg vs >85kg		
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.35)					

Bei den a priori durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppen „Baseline OCS Tagesdosis“ und „Eosinophile im Blut zu Baseline“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Eosinophile im Blut zu Baseline

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Eosinophile im Blut zu Baseline	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
Eosinophile im Blut zu Baseline <0.150 GI/L, n	28	29
Patienten mit Ereignis, n (%) [1]	23 (34)	18 (26)
Zensiert, n (%) [2]	5 (7)	11 (16)

Studie	Ergebnisse für Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Eosinophile im Blut zu Baseline	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	Hazard Ratio	0.513
	95% Konfidenzintervall [3]	(0.263, 1.000)
Eosinophile im Blut zu Baseline ≥ 0.150 GI/L, n	40	39
	Patienten mit Ereignis, n (%) [1]	33 (49) 20 (29)
	Zensiert, n (%) [2]	7 (10) 19 (28)
	Hazard Ratio [3]	0.220
	95% Konfidenzintervall	(0.116, 0.418)
Statistische Methodik	<p>[1] Ein Ereignis ist ein erstes EGPA-Rezidiv, das vor dem Abschluss der Studie oder dem vorzeitigen Abbruch der Studie auftrat.</p> <p>[2] Patienten werden zensiert, wenn sie die Studie abschließen oder vorzeitig aus der Studie ausscheiden, ohne das Ereignis zu erleben.</p> <p>[3] Die Analyse wurde unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region durchgeführt.</p> <p>Hinweis: Ein Hazard Ratio < 1 bedeutet ein geringeres Risiko für ein EGPA-Rezidiv für Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.</p>	
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.107)		

In der Studie MEA115921 (MIRRA) war der Behandlungsunterschied in der a priori geplanten Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: ≥ 0.150 GI/L“ größer als in der Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: < 0.150 GI/L“. In beiden Subgruppen zeigte sich ein gleichgerichteter positiver Behandlungseffekt zugunsten von Mepolizumab, wobei der Effekt in der Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: ≥ 0.150 GI/L“ signifikant ist.

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zur durchschnittlichen täglichen OCS-Dosis in den letzten 4 Wochen des Behandlungszeitraums

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	OCS	Gewicht	Region	Alter	Geschlecht
Durchschnittliche OCS-Dosis in den letzten 4 Wochen	0.089	0.688	0.523	0.839	0.571
Ethnie	Immun-suppressive Therapie	Dauer der EGPA-Erkrankung	Eosinophile zu Baseline	VDI Score zu Baseline	BVAS
NBB	0.094	0.559	0.124	0.255	0.177
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Interaktionsterme basieren auf einem proportionalen Odds Model mit den Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region, sowie dem jeweiligen Interaktionsterm. Die p-Werte für die Ethnie wurde nicht angegeben, da das Modell nicht konvergierte					
Baseline OCS Tagesdosis: ≤7.5mg vs >7.5mg - ≤12mg vs >12mg - ≤20mg vs >20mg			Region: Nordamerika vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥50 Jahre			VDI Score zu Baseline: <5 vs ≥5		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L		
Begleitende immunsuppressive Therapie zu Baseline: ja vs nein			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre		
Ethnie: weiß vs andere.			Baseline BVA Score: 0 vs >0		
			Körpergewicht: ≤70kg vs >70kg - ≤85kg vs >85kg		
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.40)					

Bei den a priori durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „durchschnittliche tägliche OCS-Dosis in den letzten 4 Wochen des Behandlungszeitraums“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zum Anteil der Patienten in Remission (BVAS=0, OCS \leq 4 mg) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis Studienende in Remission bleiben

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	OCS	Gewicht	Region	Alter	Geschlecht
Anteil der Patienten in Remission	0.937	0.487	0.228	0.345	0.241
Ethnie	Immun-suppressive Therapie	Dauer der EGPA-Erkrankung	Eosinophile zu Baseline	VDI Score zu Baseline	BVAS
NBB	0.217	0.424	0.050	0.227	0.279
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Interaktionsterme basieren auf einem proportionalen Odds Model mit den Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region, sowie dem jeweiligen Interaktionsterm. Die p-Werte für die Ethnie wurde nicht angegeben, da das Modell nicht konvergierte					
Baseline OCS Tagesdosis: \leq 7.5mg vs $>$ 7.5mg - \leq 12mg vs $>$ 12mg - \leq 20mg vs $>$ 20mg			Region: Nordamerika vs. Rest der Welt		
Alter: $<$ 50 vs \geq 50 Jahre			VDI Score zu Baseline: $<$ 5 vs \geq 5		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Eosinophile im Blut zu Baseline: $<$ 0.150 vs \geq 0.150 GI/L		
Begleitende immunsuppressive Therapie zu Baseline: ja vs nein			Dauer der EGPA-Erkrankung: \leq 4 vs $>$ 4 Jahre		
Ethnie: weiß vs andere.			Baseline BVA Score: 0 vs $>$ 0		
			Körpergewicht: \leq 70kg vs $>$ 70kg - \leq 85kg vs $>$ 85kg		
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.43)					

Bei den a priori durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil der Patienten in Remission (BVAS=0, OCS \leq 4 mg) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis Studienende in Remission bleiben“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zur kumulierten Dauer der Remission (BVAS=0, OCS \leq 7.5 mg/Tag)

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	OCS	Gewicht	Region	Alter	Geschlecht
Kumulierte Dauer der Remission	0.267	0.834	0.811	0.696	0.185
Ethnie	Immun-suppressive Therapie	Dauer der EGPA-Erkrankung	Eosinophile zu Baseline	VDI Score zu Baseline	BVAS
0.212	0.003	0.755	0.009	0.149	0.011
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben					
Interaktionsterme basieren auf einem proportionalen Odds Model mit den Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region, sowie dem jeweiligen Interaktionsterm.					
Baseline OCS Tagesdosis: \leq 7.5mg vs >7.5mg - \leq 12mg vs >12mg - \leq 20mg vs >20mg			Region: Nordamerika vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs \geq 50 Jahre			VDI Score zu Baseline: <5 vs \geq 5		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs \geq 0.150 GI/L		
Begleitende immunsuppressive Therapie zu Baseline: ja vs nein			Dauer der EGPA-Erkrankung: \leq 4 vs >4 Jahre		
Ethnie: weiß vs andere.			Baseline BVA Score: 0 vs >0		
			Körpergewicht: \leq 70kg vs >70kg - \leq 85kg vs >85kg		
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.48)					

Bei den a priori durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS \leq 7.5 mg/Tag)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) ein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppen „immunsuppressive Therapie“, „Eosinophile im Blut zu Baseline“ und „BVAS“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zum Anteil der Patienten in Remission zu Woche 36 und 48 (BVAS=0, OCS \leq 7.5mg/Tag)

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	OCS	Gewicht	Region	Alter	Geschlecht
Anteil der Patienten in Remission	0.061	0.836	0.043	0.576	0.937
Ethnie	Immun-suppressive Therapie	Dauer der EGPA-Erkrankung	Eosinophile zu Baseline	VDI Score zu Baseline	BVAS
0.691	0.103	0.579	0.063	0.048	0.502
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben					
Interaktionsterme basieren auf einem logistischem Regressionsmodell mit den Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region, sowie dem jeweiligen Interaktionsterm.					
Baseline OCS Tagesdosis: \leq 7.5mg vs >7.5mg - \leq 12mg vs >12mg - \leq 20mg vs >20mg			Region: Nordamerika vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs \geq 50 Jahre			VDI Score zu Baseline: <5 vs \geq 5		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs \geq 0.150 GI/L		
Begleitende immunsuppressive Therapie zu Baseline: ja vs nein			Dauer der EGPA-Erkrankung: \leq 4 vs >4 Jahre		
Ethnie: weiß vs andere.			Baseline BVA Score: 0 vs >0		
			Körpergewicht: \leq 70kg vs >70kg - \leq 85kg vs >85kg		
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.52)					

Bei den a priori durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil der Patienten in Remission zu Woche 36 und 48 (BVAS=0, OCS \leq 7.5 mg/Tag)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppen „Region“ und „VDI Score zu Baseline“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Interaktionsterme der a priori Subgruppenanalysen zum Anteil der Patienten in Remission (BVAS=0, OCS \leq 7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis Studienende in Remission bleiben

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	OCS	Gewicht	Region	Alter	Geschlecht
Anteil der Patienten in Remission	0.842	0.399	0.174	0.196	0.053
Ethnie	Immun-suppressive Therapie	Dauer der EGPA-Erkrankung	Eosinophile zu Baseline	VDI Score zu Baseline	BVAS
NBB	0.780	0.232	0.399	0.805	0.075
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben					
Interaktionsterme basieren auf einem logistischem Regressionsmodell mit den Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region, sowie dem jeweiligen Interaktionsterm.					
Die p-Werte für die Ethnie wurde nicht angegeben, da das Modell nicht konvergierte.					
Baseline OCS Tagesdosis: \leq 7.5mg vs >7.5mg - \leq 12mg vs >12mg - \leq 20mg vs >20mg			Region: Nordamerika vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs \geq 50 Jahre			VDI Score zu Baseline: <5 vs \geq 5		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs \geq 0.150 GI/L		
Begleitende immunsuppressive Therapie zu Baseline: ja vs nein			Dauer der EGPA-Erkrankung: \leq 4 vs >4 Jahre		
Ethnie: weiß vs andere.			Baseline BVA Score: 0 vs >0		
			Körpergewicht: \leq 70kg vs >70kg - \leq 85kg vs >85kg		
Quelle: (³² GSK, 2017, Tabelle 2.56)					

Bei den a priori durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil der Patienten in Remission (BVAS=0, OCS \leq 7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis Studienende in Remission bleiben“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation.

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 Remission – RCT

Tabelle 4-97: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤4 mg/Tag)

MEA115921 (MIRRA)				Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA- Erkrankung
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region		
Kumulierte Dauer der Remission	p=0.732	p=0.232	p=0.544	p<0.001	p=0.126
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.90)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤4 mg/Tag)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤4 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤4 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 GI/L		
n	28	29
0 [1]	19 (68)	18 (62)
>1 bis <12 Wochen [1]	5 (18)	2 (7)
12 bis <24 Wochen [1]	2 (7)	3 (10)
24 bis <36 Wochen [1]	0	4 (14)
≥36 Wochen [1]	2 (7)	2 (7)
Odds Ratio	1.01	
95% Konfidenzintervall [2]	(0.31, 3.27)	

Studie		
Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für kumulierter Dauer der Remission (BVA=0 und OCS ≤4 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel		
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
p-Wert		0.989
Eosinophile im Blut zu Baseline: ≥0.150 GI/L		
n	40	39
0 [1]	36 (90)	14 (36)
>1 bis <12 Wochen [1]	3 (8)	6 (15)
12 bis <24 Wochen [1]	1 (3)	6 (15)
24 bis <36 Wochen [1]	0	6 (15)
≥36 Wochen [1]	0	7 (18)
Odds Ratio [2]		0.03
95% Konfidenzintervall		(0.01, 0.13)
p-Wert		<0.001
statistische Methodik	[1] Kumulierte Anzahl von Wochen, in denen eine Remission über den 52-wöchigen Studienzeitraum erreicht wurde. [2] Basierend auf einem proportionalen Odds Regressionsmodell mit folgenden Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW). Hinweis: Odds Ratio <1 bedeutet einen Nutzen von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.	
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.6)		

In der Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt sich für die Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: ≥0.150 GI/L“ statistisch signifikante Effekte zugunsten von Mepolizumab – die gleiche Effektrichtung wie die der Gesamtpopulation. Die Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 GI/L“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-99: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤7.5 mg/Tag)

MEA115921 (MIRRA)				Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region		
Kumulierte Dauer der Remission	p=0.651	p=0.182	p=0.308	p=0.016	p=0.778
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.9)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤7.5 mg/Tag)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe Eosinophile im Blut zu Baseline. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤7.5 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤7.5 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 GI/L		
n	28	29
0 [1]	14 (50)	10 (34)
>1 bis <12 Wochen [1]	9 (32)	7 (24)
12 bis <24 Wochen [1]	0	3 (10)
24 bis <36 Wochen [1]	3 (11)	2 (7)
>36 Wochen [1]	2 (7)	7 (24)
Odds Ratio	0.55	
95% Konfidenzintervall [2]	(0.19, 1.56)	
p-Wert	0.262	

Studie			Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für kumulierter Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤7.5 mg/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab		
Eosinophile im Blut zu Baseline: ≥0.150 GI/L				
n	40	39		
0 [1]	22 (55)	5 (13)		
>1 bis <12 Wochen [1]	10 (25)	8 (21)		
12 bis <24 Wochen [1]	0	4 (10)		
24 bis <36 Wochen [1]	4 (10)	7 (18)		
>36 Wochen [1]	4 (10)	15 (38)		
Odds Ratio	0.08			
95% Konfidenzintervall [2]	(0.03, 0.22)			
p-Wert	<0.001			
statistische Methodik	[1] Kumulierte Anzahl von Wochen, in denen eine Remission über den 52-wöchigen Studienzeitraum erreicht wurde. [2] Basierend auf einem proportionalen Odds Regressionsmodell mit folgenden Kovariaten: Behandlungsgruppe, Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW). Hinweis: Odds Ratio <1 bedeutet einen Nutzen von Mepolizumab im Vergleich zu Kontrolle.			
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.13)				

In der Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt sich für die Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: ≥0.150 GI/L“ statistisch signifikante Effekte zugunsten von Mepolizumab – die gleiche Effektrichtung wie die der Gesamtpopulation. Die Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 GI/L“ weist keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied auf.

Tabelle 4-101: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und OCS \leq 7.5 mg/Tag) zu Woche 36 und 48

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Remission	p=0.558	p=0.966	p=0.299	p=0.120	p=0.554
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs \geq 50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs \geq 0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: \leq 4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.17)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und OCS \leq 7.5 mg/Tag)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation zu Woche 36 und 48.

Tabelle 4-102: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und OCS \leq 7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen bis Behandlungsende

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Anteil Remission	p=0.196	p=0.054	p=0.112	p=0.427	p=0.233
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs \geq 50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs \geq 0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: \leq 4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.25)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und OCS \leq 7.5 mg/Tag)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation innerhalb der ersten 24 Wochen bis Behandlungsende.

Tabelle 4-103: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und OCS-Dosis ≤ 7.5 mg/Tag) zu Woche 52

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Remission	p=0.949	p=0.137	p=0.618	p=0.132	p=0.736
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥ 50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥ 0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤ 4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.33)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und OCS ≤ 7.5 mg/Tag)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation zu Woche 52.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv – RCT

Tabelle 4-104: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv	p=0.501	p=0.586	p=0.219	p=0.071	p=0.708
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥ 50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥ 0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤ 4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.41)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen zu Reduktion der oralen Kortikosteroide – RCT

Tabelle 4-105: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Reduktion der oralen Kortikosteroide (Tägliche OCS-Dosis=0 mg/Tag) zu Woche 49 bis 52

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Reduktion der oralen Kortikosteroide	p=0.441	p=0.850	p=0.278	p=0.576	p=0.100
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.50)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Reduktion der oralen Kortikosteroide (Tägliche OCS-Dosis=0 mg/Tag)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation zu Woche 49 bis 52.

Tabelle 4-106: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Reduktion der oralen Kortikosteroide (Tägliche OCS-Dosis ≤7.5 mg/Tag) zu Woche 49 bis 52

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Reduktion der oralen Kortikosteroide	p=0.971	p=0.893	p=0.829	p=0.249	p=0.826
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.58)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Reduktion der oralen Kortikosteroide (Tägliche OCS-Dosis ≤7.5 mg/Tag)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation zu Woche 49 bis 52.

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen zu ACQ-6 – RCTTabelle 4-107: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu ACQ-6 Responder (MID \leq -0.5) zu Woche 48 bis 52

MEA115921 (MIRRA)				Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region		
ACQ-6 Responder	p=0.971	p=0.148	p=0.139	p=0.510	p=0.508
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs \geq 50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs \geq 0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: \leq 4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.66)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „ACQ-6 Responder (MID \leq -0.5)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation zu Woche 48 bis 52.

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen zu SNOT-22 – RCTTabelle 4-108: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SNOT-22 Responder (MID \leq -8.9) zu Woche 48 bis 52

MEA115921 (MIRRA)				Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region		
SNOT-22 Responder	p=0.644	p=0.294	p=0.220	p=0.769	p=0.100
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs \geq 50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs \geq 0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: \leq 4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.75)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „SNOT-22 Responder (MID \leq -8.9)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation zu Woche 48 bis 52.

4.3.1.3.2.2.6 Subgruppenanalysen zu Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik – RCT

Tabelle 4-109: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik zu Woche 49 bis 52

MEA115921 (MIRRA)				Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region		
Erfassung der sinunasalen Symptomatik	p=0.885	p=0.604	p=0.327	p=0.619	p=0.477
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁵ GSK, 2021, Tabelle 2.83)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation zu Woche 49 bis 52.

4.3.1.3.2.2.7 Subgruppenanalysen zu Hospitalisierung – RCT

Tabelle 4-110: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MEA115921 (MIRRA)				Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region		
Hospitalisierung	p=0.866	p=0.874	p=0.163	p<0.001	p=0.882
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.34)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Hospitalisierung“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) ein Hinweis (p<0.05) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline“. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 GI/L		
n	23	24
Responder, n (%)	2 (9)	8 (33)
Non-Responder, n (%)	21 (91)	16 (67)
Odds Ratio [1] [2]	10.15	
95% Konfidenzintervall	(1.28, 80.35)	
p-Wert	0.028	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	5.07	
95% Konfidenzintervall	(0.85, 55.47)	
Relatives Risiko	3.83	
95% Konfidenzintervall [4]	(1.00, 31.73)	
Absolute Risikoreduktion	0.25	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.00, 0.48)	
p-Wert [5]	0.072	
Eosinophile im Blut zu Baseline: ≥0.150 GI/L		
n	31	32
Responder, n (%)	8 (26)	1 (3)
Non-Responder, n (%)	23 (74)	31 (97)
Odds Ratio [1] [2]	0.06	
95% Konfidenzintervall	(0.01, 0.71)	
p-Wert	0.025	
Unadjustiertes Odds Ratio [3]	0.10	
95% Konfidenzintervall	(<0.01, 0.80)	
Relatives Risiko	0.12	
95% Konfidenzintervall [4]	(0.00, 0.84)	
Absolute Risikoreduktion	-0.23	
95% Konfidenzintervall [4]	(-0.42, -0.05)	
p-Wert [5]	0.013	

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Eosinophile im Blut zu Baseline“ für Hospitalisierung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
statistische Methodik	[1] Die Analyse vergleicht die Anzahl der Responder. [2] Logistische Regressionsanalyse, adjustiert für Baseline OCS Tagesdosis, Baseline BVA Score und Region (EU vs. RoW). [3] Exakte Methode. [4] Exaktes unbedingtes KI, berechnet durch Invertierung von zwei separaten einseitigen Tests auf Basis der Score-Statistik. [5] 2-seitiger Fisher's Exact Test Hinweis: Odds Ratio und relatives Risiko <1 und absolute Risikoreduktion <0 bedeuten einen Vorteil für Mepolizumab gegenüber Kontrolle an.	
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.31)		

In der Studie MEA115921 (MIRRA) zeigt sich für die Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: ≥ 0.150 GI/L“ statistisch signifikante Effekte zugunsten von Mepolizumab mit der gleichen Effektrichtung wie nicht signifikant Effekt in der Gesamtpopulation. Die Subgruppe „Eosinophile im Blut zu Baseline: < 0.150 GI/L“ weist einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Mepolizumab in der logistischen Regressionsanalyse auf, in den anderen Effektmaßen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.2.2.8 Subgruppenanalysen zu SF-36 – RCT

Tabelle 4-112: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 Responder (MCS ≥ 5 Punkte) zu Woche 52

MEA115921 (MIRRA)				Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region		
SF-36 MCS	p=0.418	p=0.341	p=0.815	p=0.718	p=0.575
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥ 50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: < 0.150 vs ≥ 0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤ 4 vs > 4 Jahre		
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.16)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „SF-36 Responder (MCS ≥ 5 Punkte)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation zu Woche 52.

Tabelle 4-113: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu SF-36 Responder (PCS \geq 5 Punkte) zu Woche 52

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
SF-36 PCS Responder	p=0.602	p=0.394	p=0.057	p=0.200	p=0.166
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: <50 vs \geq 50 Jahre Geschlecht: weiblich vs männlich			Region: Europa vs. Rest der Welt Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs \geq 0.150 GI/L Dauer der EGPA-Erkrankung: \leq 4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.25)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „SF-36 Responder (PCS \geq 5 Punkte)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation zu Woche 52.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zu WPAI – RCT

Tabelle 4-114: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu WPAI Veränderung zu Baseline zu Woche 52

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
WPAI (Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit)	p=0.403	p=0.500	p=0.511	p=0.542	p=0.140
WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit)	p=0.045	p=0.909	p=0.215	p=0.092	p=0.652
WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit)	p=0.008	p=0.650	p=0.243	p=0.093	p=0.595
WPAI (Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit)	p=0.121	p=0.777	p=0.365	p=0.740	p=0.378
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben Alter: <50 vs \geq 50 Jahre Geschlecht: weiblich vs männlich			Region: Europa vs. Rest der Welt Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs \geq 0.150 GI/L Dauer der EGPA-Erkrankung: \leq 4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.41, 7.48, 7.55, 7.62)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „WPAI - Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit“ sowie „WPAI - Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) ein Hinweis ($p < 0.05$) auf eine mögliche Effektmodifikation durch die Subgruppe „Alter“ zu Woche 52. Bei den weiteren durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigten sich keine Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation.

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
	Population	ITT
	N	68
Alter: <50		
	n	33
	Veränderung zu Baseline in Woche 52	
	n [1]	23
	n [2]	19
	LS Mean (SE)	21.42 (4.045)
	Veränderung LS Mean (SE)	0.81 (4.045)
	Differenz	-6.33
	95% Konfidenzintervall	(-19.27, 6.61)
	p-Wert	0.324
	Hedges' g (95% KI) [3]	-0.35 (-1.04, 0.35)
Alter: ≥50		
	n	35
	Veränderung zu Baseline in Woche 52	
	n [1]	15
	n [2]	12
	LS Mean (SE)	17.00 (4.701)
	Veränderung LS Mean (SE)	-2.91 (4.701)
	Differenz	5.67

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für WPAI (Beeinträchtigung im Berufsleben aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
95% Konfidenzintervall	(-8.27, 19.62)	
p-Wert	0.405	
Hedges' g (95% KI) [3]	0.34 (-0.47, 1.14)	
statistische Methodik	<p>[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 mit den Kovariaten Baseline, Baseline OCS Tagesdosis, Region (EU vs. RoW), Behandlung 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.</p>	
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.43)		

In der Studie MEA115921 (MIRRA) zeigen sich für die Subgruppen „Alter: <50“ und „Alter: ≥50“ keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52	
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
Population	ITT	
N	68	68
Alter: <50		
n	33	31
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n [1]	23	15

Studie		
Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Alter“ für WPAI (Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Woche 52		
MEA115921 (MIRRA)	Kontrolle	Mepolizumab
n [2]	19	14
LS Mean (SE)	25.93 (4.920)	14.78 (5.829)
Veränderung LS Mean (SE)	3.04 (4.920)	-8.11 (5.829)
Differenz	-11.15	
95% Konfidenzintervall	(-26.78, 4.48)	
p-Wert	0.155	
Hedges' g (95% KI) [3]	-0.50 (-1.20, 0.20)	
Alter: ≥50		
n	35	37
Veränderung zu Baseline in Woche 52		
n [1]	15	16
n [2]	12	12
LS Mean (SE)	17.98 (5.374)	28.49 (5.392)
Veränderung LS Mean (SE)	-4.71 (5.374)	5.79 (5.392)
Differenz	10.51	
95% Konfidenzintervall	(-5.51, 26.52)	
p-Wert	0.186	
Hedges' g (95% KI) [3]	0.54 (-0.27, 1.36)	
statistische Methodik	<p>[1] Anzahl der 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 mit den Kovariaten Baseline, Baseline OCS Tagesdosis, Region (EU vs. RoW), Behandlung 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.</p>	
Quelle: (⁴⁷ GSK, 2021, Tabelle 7.50)		

In der Studie MEA115921 (MIRRA) zeigen sich für die Subgruppen „Alter: <50“ und „Alter: ≥50“ keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

4.3.1.3.2.2.10 Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen – RCT

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

MEA115921 (MIRRA)				Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region		
Unerwünschte Ereignisse	p=0.145	p=0.035	p=0.973	p=0.967	p=0.130
Unerwünschte Ereignisse nach SOC & PT[1]					
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	p=0.560	p=0.834	p=0.500	p=0.587	p=0.250
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	p=0.314	p=0.513	p=0.356	p=0.544	p=0.058
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben		Geschlecht: weiblich vs männlich			
[1] nur dargestellt, wenn signifikant in der Gesamtpopulation		Region: Europa vs. Rest der Welt			
Alter: <50 vs ≥50 Jahre		Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L			
		Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre			
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2021, Tabelle 3.2, 3.5)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) 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 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Geschlecht“ für Unerwünschte Ereignisse	
	Kontrolle	Mepolizumab
MEA115921 (MIRRA)		
	Population	SAF
	N	68
	68	68
Geschlecht: männlich		
	n	30
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	29 (97)
		24 (92)
	Odds Ratio	0.41
	95% Konfidenzintervall	(0.01, 8.53)
	Relatives Risiko	0.95
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.76, 1.14)
	Absolute Risikoreduktion (%)	-0.04
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.22, 0.11)
	p-Wert [2]	0.592
Geschlecht: weiblich		
	n	38
	Anzahl Personen mit mindestens einem UE während der Behandlung mit Studienmedikation, n (%)	35 (92)
		42 (>99)
	Odds Ratio	∞
	95% Konfidenzintervall	(0.66, ∞)
	Relatives Risiko	1.09
	95% Konfidenzintervall [1]	(0.98, 1.28)
	Absolute Risikoreduktion (%)	0.08
	95% Konfidenzintervall [1]	(-0.01, 0.21)
	p-Wert [2]	0.103
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	
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2021, Tabelle 3.1)		

In der Studie MEA115921 (MIRRA) zeigen sich für die Subgruppen „Geschlecht: männlich“ und „Geschlecht: weiblich“ keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

4.3.1.3.2.2.11 Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschten Ereignisse – RCT

Tabelle 4-119: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MEA115921 (MIRRA)					
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA-Erkrankung
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	p=0.427	p=0.825	p=0.296	p=0.065	p=0.176
p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben			Region: Europa vs. Rest der Welt		
Alter: <50 vs ≥50 Jahre			Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L		
Geschlecht: weiblich vs männlich			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2021, Tabelle 3.9)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) kein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation. Die SUEs nach SOC & PT werden für die Subgruppen nicht dargestellt, da sich keine signifikanten Ergebnisse in der Gesamtpopulation zeigten.

4.3.1.3.2.2.12 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.

4.3.1.3.2.2.13 Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-120: Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen zu Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MEA115921 (MIRRA)				Eosinophile im Blut zu Baseline	Dauer der EGPA- Erkrankung
Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region		
SOC					
PT					
Systemische Reaktionen [1]	p=0.275	p=0.234	p=0.123	p=0.283	p=0.118
Systemische Reaktionen (Überempfindlichkeit) [2]	p=0.185	p=0.368	p=0.177	p=0.192	p=0.170
Systemische Reaktionen (nicht- allergisch) [2]	NBB	NBB	NBB	NBB	NBB
Lokale Reaktion an der Einstichstelle [1]	p=0.046*	p=0.924*	p=0.473*	p=0.845	p=0.093*
Alle Infektionen [3]	p=0.822*	p=0.718*	p=0.539*	p=0.665*	p=0.702*
Schwerwiegende Infektionen	p=0.371	p=0.653*	p=0.463	p=0.002	p=0.221*
Opportunistische Infektionen [6]	p=0.088	p=0.507	p=0.388	p=0.084	p=0.220
Neoplasien [4]	p=0.412	p=0.216	p=0.033	p=0.194	NBB
Maligne Erkrankungen [6]	p=>0.999	NBB	NBB	p=>0.999	NBB
Herzerkrankungen [5]	p=0.581	p=0.122	p=0.130	p=0.259	p=0.054
Schwere Herzerkrankungen	p=0.049	p=0.040	p=>0.999	p=0.051	p=0.324
Schwere CVT Ereignisse [6]	p=0.185	p=0.155	p=0.178	p=0.019	p=0.952
Schwere ischämische Ereignisse [6]	NBB	p=>0.999	p=0.046	p=0.051	p=0.287
NBB=Nicht berechenbar p-Werte <0.05 sind fett hervorgehoben * Für diese Subgruppenanalysen sind in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten. [1] Systemische und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wurden durch den Prüfarzt definiert. [2] Systemische Reaktionen (nicht-allergisch) wurden über Preferred Terms definiert: Injektionsbezogene Reaktion, Verabreichungsbezogene Reaktion oder Infusionsbezogene Reaktion. Systemische Reaktionen (Überempfindlichkeit) wurden über Preferred Terms (alle anderen Begriffe) definiert. [3] Infektionen, die mit der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen berichtet wurden [4] Neoplasien, berichtet mit der SOC Neoplasien. [5] Herzerkrankungen, berichtet mit der SOC Herzerkrankungen. [6] Identifiziert durch das Safety Review Team. Hinweis: Es wurden keine Ereignisse zu Anaphylaxie berichtet.					
Alter: <50 vs ≥50 Jahre Geschlecht: weiblich vs männlich Region: Europa vs. Rest der Welt			Dauer der EGPA-Erkrankung: ≤4 vs >4 Jahre Eosinophile im Blut zu Baseline: <0.150 vs ≥0.150 GI/L		
Quelle: (⁴⁹ GSK, 2021, Tabelle 3.19)					

Bei den durchgeführten Subgruppenauswertungen zeigte sich für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ in der Studie MEA115921 (MIRRA) in keiner Subgruppe, in der mindestens 10 Ereignisse je Merkmal aufgetreten sind, ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation.

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 4-121: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
RCT			
MEA115921 (MIRRA)	(³² GSK, 2017)	ClinicalTrials.gov NCT02020889 (³³ ClinicalTrials.gov, 2013) EUCTR EudraCT 2012-004385-17 (³⁴ EUCTR, 2013) WHOICTRP NCT02020889 (³⁵ ICTRP, 2013) EudraCT 2012-004385-17-BE (³⁶ ICTRP, 2013) AMIce 2012-004385-17 (³⁷ GSK, 2017)	(³⁸ Wechsler, et al., 2017; ³⁹ Steinfeld, et al., 2019; ⁴⁰ CCRCT, 2014; ⁴¹ CCRCT, 2013)

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 4-122: 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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-123: 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 4-124: 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 4-125: 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 4-126: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-127: 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 4-128: 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 4-129: 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 4-130: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-131: 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 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden eine RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. In der Studie MEA115921 (MIRRA) wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität,

Morbidität, Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse erhoben. Die Studiendauer der ausgewählten RCT beträgt 52 Wochen. Das Verzerrungspotenzial war sowohl studienspezifisch als auch endpunktspezifisch niedrig, die Studienqualität somit hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte patientenrelevant und valide.

Die Aussagekraft der zur Bewertung benutzten RCT ist sehr hoch und damit für eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens uneingeschränkt geeignet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Basis für den Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Mepolizumab im Vergleich zur ZVT bildet die Studie MEA115921 (MIRRA). Die MEA115921 (MIRRA)-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Mepolizumab s.c. als Zusatz zur Standardtherapie (SoC) bei Erwachsenen mit EGPA.

In die 52-wöchige MEA115921 (MIRRA)-Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) eingeschlossen, bei denen EGPA seit ≥ 6 Monaten diagnostiziert wurde, basierend auf der Anamnese oder das Vorhandensein von Asthma plus Eosinophilie ($< 1 \times 10^9/L$ und/oder $> 10\%$ an Leukozyten) plus mindestens 2 der folgenden EGPA-Nachweise (Biopsie, Neuropathie, pulmonale Infiltrate, sinunasale Anomalien, Kardiomyopathie, Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagie, ertastbare Purpura, ANCA positiv).

Die herangezogene Studie erfasst patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Studie MEA115921 (MIRRA) ITT/Safety-Population - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Woche 52)

MEA115921 (MIRRA)-- ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
SUE (tödlich)	- (es traten keine Todesfälle auf)	-
Morbidität		
Remission		
Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤ 4 mg/Tag)	OR: 0.17 (0.08, 0.37) p<0.001	erheblich
Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag)	OR: 0.19 (0.10, 0.39) p<0.001	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤ 4 mg/Tag) zu Woche 36 und 48	OR: 0.06 (0.01, 0.28) p<0.001 RR: 0.09 (0.01, 0.34) ARR: -0.29 (-0.42, -0.18) p<0.001	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤ 7.5 mg/Tag) zu Woche 36 und 48	OR: 0.14 (0.05, 0.39) p<0.001 RR: 0.25 (0.07, 0.52) ARR: -0.31 (-0.45, -0.15) p<0.001	erheblich

MEA115921 (MIRRA)-- ITT/Safety-Population: Mepolizumab (N=68) vs. Placebo (N=68)		
Patientenrelevanter Endpunkt	Effektschätzer¹ (95% Konfidenzintervall) p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen und bis zum Studienende in Remission bleiben	OR: 0.05 (0.01, 0.44) p=0.007 RR: 0.08 (0.00, 0.46) ARR: -0.18 (-0.29, -0.07) p=0.001	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen und bis zum Studienende in Remission bleiben	OR: 0.09 (0.02, 0.43) p=0.003 RR: 0.13 (0.01, 0.48) ARR: -0.21 (-0.33, -0.09) p<0.001	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤4 mg/Tag) zu Woche 52	OR: 0.10 (0.03, 0.37) p<0.001 RR: 0.14 (0.02, 0.43) ARR: -0.26 (-0.39, -0.14) p<0.001	erheblich
Patienten in Remission (BVAS=0, Prednison/ Prednisolon ≤7.5 mg/Tag) zu Woche 52	OR: 0.27 (0.11, 0.65) p=0.004 RR: 0.38 (0.17, 0.76) ARR: -0.24 (-0.38, -0.07) p=0.003	erheblich
Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv	HR: 0.322 (0.206, 0.502) p<0.001	erheblich
Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv	HR: 0.505 (0.262, 0.976) p=0.042	gering
EGPA-Rezidiv - Jahresrate	RR: 0.50 (0.36, 0.70) p<0.001	erheblich
schweres EGPA-Rezidiv - Jahresrate	RR: 0.56 (0.28, 1.14) p=0.109	-

BVA Score		
Kumulierte Dauer mit BVAS=0	OR: 0.27 (0.13, 0.55) p<0.001	erheblich
BVAS=0 an den Wochen 36, 48 und 52	OR: 0.68 (0.32, 1.45) p=0.317 RR: 0.75 (0.46, 1.19) ARR: -0.10 (-0.26, 0.06) p=0.284	-
BVAS=0 innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie bis zum Studienende	OR: 0.43 (0.18, 1.03) p=0.059 RR: 0.50 (0.23, 0.99) ARR: -0.15 (-0.29, 0.00) p=0.062	-
Reduktion der oralen Kortikosteroide		
Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von 0 während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode	OR: 0.08 (0.01, 0.45) p=0.004 RR: 0.17 (0.02, 0.68) ARR: -0.15 (-0.26, -0.05) p=0.009	erheblich
Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤4 mg während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode	OR: 0.08 (0.03, 0.25) p<0.001 RR: 0.17 (0.04, 0.40) ARR: -0.35 (-0.49, -0.21) p<0.001	erheblich
Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis von ≤7.5 mg während der letzten 4 Wochen der Behandlungsperiode	OR: 0.31 (0.15, 0.66) p=0.002 RR: 0.55 (0.33, 0.87) ARR: -0.25 (-0.41, -0.07) p=0.005	erheblich
ACQ-6		
Responder – Woche 20-24	OR: 0.38 (0.16, 0.93) p=0.034 RR: 0.69 (0.40, 1.11) ARR: -0.13 (-0.29, 0.03) p=0.153	-

Responder (MID: ≤ -0.5)	OR: 0.60 (0.24, 1.50) p=0.275 RR: 0.82 (0.41, 1.57) ARR: -0.04 (-0.19, 0.10) p=0.683	-
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≤ -0.9)	OR: 0.28 (0.06, 1.26) p=0.098 RR: -0.06 (0.41, 1.57) ARR: -0.04 (-0.17, 0.05) p=0.398	-
SNOT-22		
Responder (MID: ≥ 8.9 Punkte)	OR: 0.36 (0.15, 0.84) p=0.019 RR: 0.54 (0.29, 0.96) ARR: -0.18 (-0.33, -0.02) p=0.038	gering
Responder (Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 16.5 Punkte)	OR: 0.30 (0.10, 0.88) p=0.028 RR: 0.41 (0.14, 0.95) ARR: -0.15 (-0.28, -0.02) p=0.041	-
Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik		
Verstopfte Nase	OR: 0.73 (0.35, 1.52) p=0.403	-
Schmerzen/Druckgefühl im Gesicht	OR: 0.54 (0.25, 1.16) p=0.115	-
Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns	OR: 0.42 (0.20, 0.89) p=0.023	beträchtlich
Post-nasaler Drip (Gefühl von Flüssigkeit im Rachenraum)	OR: 0.31 (0.15, 0.67) p=0.003	erheblich
Laufende Nase	OR: 0.42 (0.19, 0.89) p=0.023	beträchtlich

Lebensqualität		
SF-36		
Responder (Physical Component Summary, MID: ≥ 5 Punkte)	OR: 0.97 (0.42, 2.24) p=0.936 RR: 0.93 (0.49, 1.67) ARR: -0.02 (-0.17, 0.13) p=0.846	-
Responder (Mental Component Summary, MID: ≥ 5 Punkte)	OR: 1.84 (0.68, 4.98) p=0.227 RR: 1.34 (0.65, 3.19) ARR: 0.06 (-0.08, 0.20) p=0.514	-
Responder (Physical Component Summary, Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 9.4 Punkte)	OR: 1.29 (0.43, 3.87) p=0.646 RR: 1.11 (0.43, 3.19) ARR: 0.01 (-0.11, 0.13) p>0.999	-
Responder (Mental Component Summary, Responseschwelle nach IQWiG (15%): ≥ 9.6 Punkte)	OR: 0.19 (0.04, 0.94) p=0.042 RR: 0.30 (0.07, 0.98) ARR: -0.11 (-0.22, -0.01) p=0.045	-
Hospitalisierung		
Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder Allgemeinstation)	OR: 0.88 (0.32, 2.47) p=0.813 Unadjustierter OR: 0.84 (0.27, 2.56) RR: 0.87 (0.35, 2.02) ARR: -0.02 (-0.18, 0.12) p=0.804	-
Anteil der Patienten mit mindestens einem Hospitalisierungstag (Intensivmedizin oder Allgemeinstation, nur deutsche Patienten)	OR: 0.42 (0.02, 9.40) p=0.585 Unadjustierter OR: 0.53 (0.01, 14.52) RR: 0.60 (0.02, 5.63) ARR: -0.13 (-0.67, 0.46) p=1.000	-

WPAI		
Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Krankheit	MD: 2.35 (-6.75, 11.44) p=0.608 Hedge's g: 0.12 (-0.35, 0.59)	-
Beeinträchtigungen im Berufsleben aufgrund von Krankheit	MD: -1.57 (-10.56, 7.43) p=0.728 Hedge's g: -0.09 (-0.61, 0.43)	-
Beeinträchtigung der Arbeitsleistung insgesamt aufgrund von Krankheit	MD: -1.92 (-12.67, 8.83) p=0.722 Hedge's g: -0.09 (-0.62, 0.43)	-
Beeinträchtigung der Aktivität aufgrund von Krankheit	MD: 5.74 (-1.34, 12.81) p=0.111 Hedge's g: 0.29 (-0.07, 0.65)	-
Unerwünschte Ereignisse (Safety-Population)		
Unerwünschte Ereignisse	OR: 2.06 (0.28, 23.43) RR: 1.03 (0.94, 1.14) ARR: 0.03 (-0.05, 0.12) p=0.680	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (nicht tödlich)	OR: 0.54 (0.21, 1.34) RR: 0.61 (0.29, 1.19) ARR: -0.10 (-0.25, 0.04) p=0.209	-
Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	OR: 2.03 (0.10, 121.54) RR: 2.00 (0.18, 54.34) ARR: 0.01 (-0.06, 0.09) p>0.999	-

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 (⁵⁰IQWiG, 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 165 post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen mit Interaktionstests für die ITT -Population berechnet. Darüber hinaus war in 10 Fällen die Berechnung eines p-Wertes für den Interaktionstest auf Grund der geringen Anzahl von Ereignissen nicht möglich.

Von den insgesamt 165 berechneten Interaktionstests resultierten 12 (7.3%) 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 Patienten mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA im Vergleich zu SoC plus Placebo wurde in der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie MEA115921 (MIRRA) untersucht. In die Studie MEA115921 (MIRRA) waren 136 Patienten eingeschlossen, die zusätzlich zu SoC entweder mit Mepolizumab oder Placebo behandelt wurden. SoC bestand in beiden Behandlungsarmen aus einer Basistherapie mit OCS und gegebenenfalls Immunsuppressiva, die in den 4 Wochen vor Randomisierung stabil sein musste. Bis Woche 4 nach Baseline fuhren die Patienten mit ihrem stabilen Therapieregime fort. Danach konnten die eingesetzten OCS nach dem Ermessen des Prüfarztes gemäß einem standardisierten empfohlenen Zeitplan reduziert werden. Eine OCS Reduktion erfolgte demnach nur bei Auftreten einer reduzierten Krankheitsaktivität. Teilnehmer, die eine immunsuppressive Therapie erhielten, mussten vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer eine stabile Dosis einnehmen, wobei eine Reduktion der eingesetzten Immunsuppressiva aus Sicherheitsgründen erlaubt war. Ziel der Studie war es, zu zeigen, dass durch eine Behandlung mit 300 mg Mepolizumab subkutan verabreicht die kumulierte Dauer der klinischen Remission bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA verlängert werden kann. Außerdem sollte die Beständigkeit der Remission geprüft werden. Wie weiter oben unter „Extrapolation“ dargelegt wurden klinische Studien für das vorliegende Anwendungsgebiet in einer pädiatrischen Population aufgrund der Seltenheit der Erkrankung als nicht durchführbar erachtet. Zur Erlangung der Zulassung wurde deshalb eine Extrapolationsstrategie erarbeitet, die von der EMA akzeptiert wurde und am 12.11.2021 zur Zulassung für Mepolizumab als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA führte. Die Studie MEA115921 (MIRRA) sollte deshalb für die Ableitung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation ab 6 Jahren herangezogen werden.

Die Studie MEA115921 (MIRRA) untersuchte patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen. Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten aus einer Studie des höchsten Evidenzgrades und mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruht. Bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zugunsten von Mepolizumab plus SoC im Vergleich zu Placebo plus SoC:

Morbidität

- Remission

- Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv und ersten schweren EGPA-Rezidiv, Jahresrate EGPA-Rezidiv
- BVAS
- ACQ-6
- SNOT-22
- Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik

Lebensqualität

- SF-36 MCS (Responseschwelle nach IQWiG (15%))

Das beobachtete Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Mepolizumab ergab keine Hinweise auf ein Schadenspotenzial im Vergleich zur ZVT und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Die zusätzliche Gabe von Mepolizumab zu SoC erhöhte die Nebenwirkungslast nicht und es zeigte sich ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Auch im LAP (long term access program), welches aus dem CUP (compassionate use program) 201607 und der Studie MEA116841 bestand und Patienten nach Beendigung der Studie MEA115921 (MIRRA) den fortgesetzten Zugang zu Mepolizumab ermöglichte, zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.

Die von der Europäischen Liga gegen Rheuma (*European League Against Rheumatism*, EULAR) empfohlene Definition von Remission umfasst eine inaktive Erkrankung (BVAS=0) und eine Prednison-Dosis von ≤ 7.5 mg/Tag. In der Studie MEA115921 (MIRRA) konnte selbst mit einer stringenteren Definition der Remission von BVAS=0 und einer Prednison-Dosis von ≤ 4 mg/Tag eine Überlegenheit von Mepolizumab + SoC gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden. Die Zusatzbehandlung mit Mepolizumab hatte sowohl einen signifikanten positiven Einfluss auf die Krankheitsaktivität (BVAS), als auch auf die Reduktion von OCS. Auch konnte bei signifikant mehr Patienten eine früh erreichte Remission (bis Woche 24) bis zum Ende des Behandlungszeitraums aufrechterhalten werden.

Auch die Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv und die Zeit bis zum ersten schweren EGPA-Rezidiv konnte unter Zusatzbehandlung mit Mepolizumab signifikant verlängert werden. Das Risiko ein EGPA-Rezidiv zu erleiden war unter Mepolizumab um 68% (HR (95% KI): 0.322 (0.206; 0.502)), das Risiko ein schweres EGPA-Rezidiv zu erleiden um 50% (HR (95% KI): 0.505 (0.262; 0.976)) reduziert. Außerdem war die Jahresrate an EGPA-Rezidiven unter Mepolizumab verglichen mit der Kontrollgruppe halbiert (1.14 Rezidive/Jahr vs. 2.27 Rezidive/Jahr). Hervorzuheben ist, dass bei Patienten, die mit Mepolizumab behandelt wurden, die Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv und schweren EGPA-Rezidiv verlängert, die Jahresrate an EGPA-Rezidiven signifikant gesenkt und gleichzeitig die OCS-Dosis reduziert werden konnte.

Während der letzten vier Wochen des Behandlungszeitraums konnte ein signifikant größerer Anteil an Patienten unter Mepolizumab eine OCS-Reduktion erreichen. So lag die tägliche OCS-Dosis in den letzten 4 Wochen bei 43% der Patienten unter Mepolizumab bei ≤ 4 mg,

während das nur bei 7% der Patienten in der Kontrollgruppe der Fall war (RR (95% KI): 0.17 (0.04, 0.40)). 18% der Patienten konnten unter Mepolizumab in den letzten 4 Wochen sogar vollständig ohne OCS behandelt werden, was nur bei 3% der Patienten in der Kontrollgruppe möglich war (RR (95% KI): 0.17 (0.02, 0.68)).

Weiterhin zeigte sich im SNOT-22, dass ein signifikant größerer Anteil an Patienten unter Mepolizumab (38% vs. 21%) eine klinisch relevante Verbesserung (≥ 8.9 Punkte) der Symptome der chronischen Rhinosinusitis erreichen konnte (RR (95% KI): 0.54 (0.29, 0.96)). Auch die Symptome „Verlust/Beeinträchtigung des Geruchs-/Geschmacksinns“ (OR (95% KI): 0.42 (0.20, 0.89)), „Post-nasaler Drip“ (OR (95% KI): 0.31 (0.15, 0.67)) und „Laufende Nase“ (OR (95% KI): 0.42 (0.19, 0.89)) konnten unter Mepolizumab signifikant verbessert werden.

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 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 15% der Patienten eine Verbesserung der psychischen Dimension der Lebensqualität ein (MCS), in der Kontrollgruppe erreichten dies nur 4% der Patienten (RR (95% KI): 0.30 (0.07, 0.98)).

Insgesamt verbesserte eine Zusatzbehandlung mit Mepolizumab die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit EGPA bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil. Aus den beobachteten Effekten ergibt sich somit ein Hinweis auf einen **erheblichen** Zusatznutzen.

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 4-134: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸).

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.

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95% - Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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

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 SGB V – Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren) 2019 07.10.2021. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5651/6bc54ad9ea232bb212b120424576025e/2019-03-22_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-390_TrG.pdf.
3. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-287 Mepolizumab zur Behandlung der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis. 2021 26.01.2021.
4. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION (CPMP/ICH/2711/99) 2001 04.10.2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-step-5-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population>.
5. EP, Europäisches Parlament. RICHTLINIE 2001/20/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln Geändert durch Geändert Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 2006 30.08.2021. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0020:20070126:DE:PDF>.
6. Lehmann B; Mentzer D; Fischer T; Mallinckrodt-Pape K. Klinische Prüfung an Kindern im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Anforderungen, der Sicherstellung der korrekten Behandlung und ethischen Aspekten. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. 2009; 52(4): 410-6.

7. Giovannini-Chami L; Blanc S; Hadchouel A; Baruchel A; Boukari R; Dubus JC, et al. Eosinophilic pneumonias in children: a review of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatric pulmonology*. 2016; 51(2): 203-16.
8. EMA, European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development 2013 04.10.2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/extrapolation-efficacy-safety-medicine-development>.
9. GSK, GlaxoSmithKline. Mepolizumab paediatric full extrapolation report in the EGPA indication. 2020 14.08.2020.
10. EC, European Commission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 12.11.2021 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2015)8807(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Nucala - Mepolizumab“. 2021 12.11.2021.
11. Raffray L; Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA. *La Presse Médicale*. 2020; 49(3): 104036.
12. Raffray L; Guillevin L. Treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review. *Drugs*. 2018; 78(8): 809-21.
13. Villanueva KLV; Espinoza LR. Eosinophilic vasculitis. *Current rheumatology reports*. 2020; 22(1): 1-10.
14. Hellmich B; Flossmann O; Gross WL; Bacon P; Cohen-Tervaert JW; Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; 66(5): 605-17.
15. Batu ED; Ozen S. Measuring Vasculitis with Numbers: Outcome Scores. *Current rheumatology reviews*. 2020; 16(1): 21-8.
16. Luqmani R; Bacon P; Moots R; Janssen B; Pall A; Emery P, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) Dim system necrotizing vasculitis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1994; 87(11): 671-8.
17. Luqmani RA; Exley AR; Kitas GD; Bacon PA. 10 Disease assessment and management of the vasculitides. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1997; 11(2): 423-46.

18. Mukhtyar C; Lee R; Brown D; Carruthers D; Dasgupta B; Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Annals of the rheumatic diseases*. 2009; 68(12): 1827-32.
19. Volmer T; Effenberger T; Trautner C; Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *European Respiratory Journal*. 2018; 52(4).
20. Harish A; Schwartz SA. Correction to: Targeted Anti-IL-5 Therapies and Future Therapeutics for Hypereosinophilic Syndrome and Rare Eosinophilic Conditions. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2020; 59: 273.
21. Bachert C; Bhattacharyya N; Desrosiers M; Khan AH. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Journal of Asthma and Allergy*. 2021; 14: 127-34.
22. Chung LP; Upham JW; Bardin PG; Hew M. Rational oral corticosteroid use in adult severe asthma: a narrative review. *Respirology*. 2020; 25(2): 161-72.
23. Klaustermeyer WB; Choi SH, editors. A perspective on systemic corticosteroid therapy in severe bronchial asthma in adults. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2016.
24. Juniper E; O'byrne P; Guyatt G; Ferrie P; King D. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European respiratory journal*. 1999; 14(4): 902-7.
25. Juniper EF; Svensson K; Mörk A-C; Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory medicine*. 2005; 99(5): 553-8.
26. Liu DT; Phillips KM; Speth MM; Besser G; Mueller CA; Sedaghat AR, editors. Exploring possibilities for shortening the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) using item response theory. *International Forum of Allergy & Rhinology*; 2021: Wiley Online Library.
27. Hopkins C; Gillett S; Slack R; Lund V; Browne J. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical otolaryngology*. 2009; 34(5): 447-54.
28. 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.
29. Ware Jr JE. SF-36 health survey update. *Spine*. 2000; 25(24): 3130-9.

30. Reilly MC; Zbrozek AS; Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993; 4(5): 353-65.
31. Reilly, Reilly Associates. WPAI Scoring 2021 18.10.2021. Available from: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Scoring.html.
32. GSK, GlaxoSmithKline. A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy (EGPA-MEA115921_!Study-Report-amend-1). 2017 25.05.2017.
33. ClinicalTrials.gov. A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (NCT02020889) 2013 14.10.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02020889>.
34. EUCTR, EU Clinical Trials Register. A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving St... (2012-004385-17) 2013 17.10.2021. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17.
35. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy (NCT02020889) 2013 14.10.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020889>.
36. ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform. A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy. (EUCTR2012-004385-17-BE) 2013 14.10.2021. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004385-17.
37. GSK, GlaxoSmithKline. Synopsis for study 200622 (AMICE_2020). 2017 07.06.2017.
38. Wechsler ME; Akuthota P; Jayne D; Khoury P; Klion A; Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(20): 1921-32.

39. Steinfeld J; Bradford ES; Brown J; Mallett S; Yancey SW; Akuthota P, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 143(6): 2170-7.
40. CCRCT, Cochrane Central Register of Controlled Trials. A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (NCT02020889) 2014 14.10.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02020889>.
41. CCRCT, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Study of mepolizumab versus placebo in addition to standard of care for the treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EUCTR2012-004385-17-BE) 2013 14.10.2021. Available from: <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004385-17-BE>.
42. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.
43. Schirmer JH; Aries PM; de Groot K; Hellmich B; Holle JU; Kneitz C, et al. S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2017; 76(3): 77-104.
44. Häckl D; Beier D; Lukas M; WIG2. Epidemiology of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Germany: final report. 2021 30.09.2021.
45. GSK, GlaxoSmithKline. EGPA - efficacy tables. 2021 11.05.2021.
46. GSK, GlaxoSmithKline. EGPA - efficacy figures. 2021 17.05.2021.
47. GSK, GlaxoSmithKline. EGPA - health outcomes tables. 2021 22.04.2021.
48. GSK, GlaxoSmithKline. EGPA - health outcomes figures. 2021 20.04.2021.
49. GSK, GlaxoSmithKline. EGPA - safety tables. 2021 21.04.2021.
50. IQWiG, Institut 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 4-135: 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: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees	89
2	MeSH descriptor: [Churg-Strauss Syndrome] explode all trees	31
3	MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] this term only	79
4	MeSH descriptor: [Systemic Vasculitis] this term only	45
5	((eosinophil* OR granulomato*) AND (polyangiiti* OR vasculiti*)):ti,ab,kw	361
6	(Wegener* OR Churg* OR Strauss OR (Churg* AND Strauss) OR EGPA):ti,ab,kw	441
7	(allergic AND (angiiti* OR granulomato*)):ti,ab,kw	20
8	((ANCA OR "anti neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis" OR (pauci NEXT immune)) AND vasculiti*):ti,ab,kw	506
9	(systemic NEAR/5 vasculiti*):ti,ab,kw	237
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	951
11	Mepolizumab OR Nucala	359
12	sb*240563* OR sb240563* OR "SB 240563" OR "196078-29-2"	50
13	#11 OR #12	362
14	#10 AND #13	39
15	#14 in Trials	37

Tabelle 4-136: 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	'granulomatosis with polyangiitis'/exp OR 'granulomatosis with polyangiitis'	16.103
2	'churg strauss syndrome'/exp OR 'churg strauss syndrome'	5.704

3	'anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis'/exp OR 'anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis'	7.436
4	'systemic vasculitis'/exp OR 'systemic vasculitis'	8.270
5	(eosinophil*:ti,ab,kw OR granulomato*:ti,ab,kw) AND (polyangiiti*:ti,ab,kw OR vasculiti*:ti,ab,kw)	12.703
6	wegener*:ti,ab,kw OR churg*:ti,ab,kw OR strauss:ti,ab,kw OR (churg*:ti,ab,kw AND strauss:ti,ab,kw) OR egpa:ti,ab,kw	14.191
7	allergic:ti,ab,kw AND (angiiti*:ti,ab,kw OR granulomato*:ti,ab,kw)	1.538
8	(anca:ti,ab,kw OR 'anti neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis':ti,ab,kw OR (pauci:ti,ab,kw NEXT/1 immune:ti,ab,kw)) AND vasculiti*:ti,ab,kw	11.629
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	39.201
10	Mepolizumab OR Nucala	3.467
11	sb*240563 OR sb240563* OR 'SB 240563' OR '196078-29-2'	3.155
12	#10 OR #11	3.467
13	#9 AND #12	431
14	(random*):ti,ab	1.708.619
15	(double NEAR/1 blind*):ti,ab	225.716
16	(placebo*):de,ti,ab	488.561
17	#14 OR #15 OR #16	1.980.674
18	#13 AND #17	122

Tabelle 4-137: 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	Granulomatosis with Polyangiitis[MeSH Terms]	7.324
2	Churg-Strauss Syndrome[MeSH Terms]	2.247
3	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis[Mesh:NoExp]	2.174
4	Systemic Vasculitis[Mesh:NoExp]	562
5	(eosinophil*[Title/Abstract] OR granulomato*[Title/Abstract]) AND (polyangiiti*[Title/Abstract] OR vasculiti*[Title/Abstract])	7.466
6	Wegener*[Title/Abstract] OR Churg*[Title/Abstract] OR Strauss[Title/Abstract] OR (Churg*[Title/Abstract] AND Strauss[Title/Abstract]) OR EGPA[Title/Abstract]	9.961

7	allergic[Title/Abstract] AND (angiiti*[Title/Abstract] OR granulomato*[Title/Abstract])	943
8	(ANCA[Title/Abstract] OR "anti neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis"[Title/Abstract] OR pauci-immune[Title/Abstract]) AND vasculiti*[Title/Abstract]	5.786
9	systemic[Title/Abstract] AND vasculiti*[Title/Abstract]	12.022
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	28.078
11	Mepolizumab [All Fields] OR Nucala [All Fields]	981
12	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
13	#11 OR #12	984
14	#10 AND #13	130
15	("randomized controlled trial"[Publication Type]) OR (random*[Title/Abstract])	1.388.074
16	(placebo*[Title/Abstract]) OR ("placebos"[MeSH Terms])	245.653
17	#15 OR #16	1.462.351
18	#14 AND #17	20

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	lina gliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-138: Suchstrategie in *clinicaltrials.gov* für die Suche nach RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.10.2021
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Mepolizumab OR Nucala OR sb240563 OR OR sb-240563 OR "sb 240563" OR 196078-29-2 [Other Terms]
Treffer	96

Tabelle 4-139: 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	(Mepolizumab OR Nucala OR sb240563 OR sb-240563 OR "sb 240563" OR 196078-29-2) [Search Terms]
Treffer	49

Tabelle 4-140: 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 Einträge für 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	Condreay, L. D., Parham, L. R., Qu, X. A., Steinfeld, J., Wechsler, M. E. et al. Pharmacogenetic investigation of efficacy response to mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. <i>Rheumatol Int</i> 2020; 40(8): 1301-1307.	E4 - Endpunkte
2	Denson, J. L., Dollin, Y. T., Dunn, R. M., Dyer, A., Gleich, G. J. et al. A novel tool to measure clinical activity and outcomes in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2018; 197(MeetingAbstracts).	E4 - Endpunkte
3	Djukanovic, R., O'Byrne, P. M. Targeting eosinophils in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. <i>New England Journal of Medicine</i> 2017; 376(20): 1985-1986.	A2 - Mehrfachpublikation
4	Groh, M., Pagnoux, C., Guillevin, L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): Where are we now? <i>European Respiratory Journal</i> 2015; 46(5): 1255-1258.	E5 - Studientyp
5	Kawakami, T. Dermatological views on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) including the MIRRA study (mepolizumab, an anti-IL5 antibody treatment). <i>Pigment cell & melanoma research</i> 2021; 34(2): 506-.	A2 - Mehrfachpublikation
6	Krishna, R., West, F. M., Zappetti, D. Is Anti-IL 5 therapy effective in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis? <i>Clinical pulmonary medicine</i> 2017; 24(6): 267-268.	A2 - Mehrfachpublikation
7	Moiseev, S., Zagvozdikina, E., Kazarina, V., Bulanov, N., Novikov, P. Mepolizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2019; 144(2): 621.	A2 - Mehrfachpublikation
8	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Nct. A Study to Investigate Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. NCT02020889. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02039337/full ; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020889 , [Aufgerufen am: 04.10.2021]. 2013	A3 - Duplikat
9	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Nct. Study of Mepolizumab-based Regimen Compared to Conventional Therapeutic Strategy in Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (E-merge). https://clinicaltrials.gov/show/NCT05030155 . URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02307585/full , [Aufgerufen am: 04.10.2021]	A1 – Unvollständige Studieninformationen
10	Philipson, R. S., Anderson, J., Brown, J. C., Busse, W. W., Cid, M. et al. Mepolizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2014; 73.	A2 - Mehrfachpublikation

11	Pradhan, R. R., Nepal, G., Mandal, S. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Pulmonary Medicine 2019; 2019.	E5 - Studientyp
12	Smith, R. Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Rheumatology (United Kingdom) 2017; 56: iii15.	A2 - Mehrfachpublikation
13	Steinfeld, J., Bradford, E. S., Brown, J., Mallett, S., Yancey, S. W. et al. Mepolizumab for the treatment of patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: post-hoc results of a phase iii randomized, placebo-controlled trial. Arthritis & rheumatology 2017; 69.	A2 - Mehrfachpublikation
14	Steinfeld, J., Mallett, S., Brown, J., Bradford, E. S., Yancey, S. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis patient characteristics and clinical response to mepolizumab compared to placebo. American journal of respiratory and critical care medicine 2018; 197(MeetingAbstracts).	A2 - Mehrfachpublikation
15	Wechsler, M. E., Akuthota, P., Jayne, D., Khoury, P., Klion, A. et al. Mepolizumab for the treatment of patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a phase iii randomized, placebo-controlled trial. American journal of respiratory and critical care medicine 2017; 195.	A2 - Mehrfachpublikation

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 4-141: Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Registersuche – Indikation EGPA

Nr.	Register / Studienbezeichnung	Registernummer	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	Mepolizumab in Episodic Angioedema With Eosinophilia	NCT04128371	E1 - Population
2	A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children	NCT03292588	E1 - Population
3	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	NCT01520051	E1 - Population
4	Systems Pharmacology Approach to Uncontrolled Pediatric Asthma	NCT04865575	E1 - Population
5	Efficacy and Safety of Benralizumab in EGPA Compared to Mepolizumab	NCT04157348	E3 - Komparator
6	Mepolizumab As a Steroid-sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	NCT00527566	E3 - Komparator
7	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	NCT00266565	E2 - Intervention
8	Changes in Gene Transcription and Immunophenotypes Following Mepolizumab Treatment for Asthma	NCT05002621	E1 - Population
9	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria	NCT03494881	E1 - Population
10	Mepolizumab for Eosinophilic Fasciitis	NCT04305678	E1 - Population

11	Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma	NCT04665141	E1 - Population
12	Effects of Anti-IL5 Biological Treatments on Blood IgE Levels in Severe Asthmatic Patients	NCT04181190	E1 - Population
13	Severe Asthma Exacerbations and Mepolizumab Treatment	NCT04914078	E1 - Population
14	Pharmacodynamic Biomarkers to Support Biosimilar Development: Interleukin-5 Antagonists	NCT04183192	E1 - Population
15	Inflammation Following Mepolizumab and Oral Corticosteroids in Asthma	NCT03610685	E1 - Population
16	This Record Contains Information About the Mepolizumab Compassionate Use (CU) Product Activities: 104317: CU and Long-Term Access Study of Mepolizumab in HES. 201956: A Long-term Access Programme for Subjects With Severe Asthma 112562: Expanded Access for Patients With Hypereosinophilic	NCT00244686	E1 - Population
17	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	NCT00097370	E1 - Population
18	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	NCT00086658	E1 - Population
19	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	NCT00274703	E1 - Population
20	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	NCT00358449	E1 - Population
21	Mepolizumab in Nasal Polyposis	NCT01362244	E1 - Population
22	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	NCT01000506	E1 - Population
23	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	NCT01471327	E1 - Population
24	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	NCT01366521	E1 - Population
25	MEAI12997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT01691859	E1 - Population

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

26	Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma	NCT01691508	E1 - Population
27	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma	NCT01691521	E1 - Population
28	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT01842607	E1 - Population
29	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	NCT02281318	E1 - Population
30	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT02135692	E1 - Population
31	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	NCT02105948	E1 - Population
32	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	NCT02105961	E1 - Population
33	Cross-sectional Study for Identification and Description of Severe Asthma Patients	NCT02293265	E1 - Population
34	Long-term Access Program (LAP) of Mepolizumab for Subjects Who Participated in Study MEA115921	NCT03298061	E5 - Studientyp
35	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	NCT02377427	E1 - Population
36	Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients	NCT02654145	E1 - Population
37	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	NCT02555371	E1 - Population
38	A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622	NCT03306043	E1 - Population

39	Study of Mepolizumab Autoinjector in Asthmatics	NCT03099096	E1 - Population
40	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	NCT03055195	E1 - Population
41	Long Term Special Drug Use Investigation of Mepolizumab	NCT03028480	E1 - Population
42	Study of Mepolizumab Safety Syringe in Asthmatics	NCT03021304	E1 - Population
43	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
44	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES)	NCT02836496	E1 - Population
45	Qualitative Analysis of Subject Experience of Nasal Polyps	NCT03221192	E1 - Population
46	A Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Asthma	NCT03562195	E1 - Population
47	NUCALA® Special Drug Use Investigation (EGPA, Long-term)	NCT03557060	E5 - Studientyp
48	Mepolizumab Long-term Study to Assess Real World Safety and Effectiveness of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) in Japan	NCT04551989	E5 - Studientyp
49	Study in Pediatrics With HyperEosinophilic Syndrome (SPHERE)	NCT04965636	E1 - Population
50	Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS)	NCT04607005	E1 - Population
51	Burden of Disease Among Subjects With Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	NCT03436511	E1 - Population
52	Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps	NCT03085797	E1 - Population

53	Prevalence of Severe Asthma in Spanish Hospitals	NCT03137043	E1 - Population
54	A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype	NCT04718389	E1 - Population
55	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
56	Mepolizumab as Add-on Treatment IN Participants With COPD Characterized by Frequent Exacerbations and Eosinophil Level (MATINEE)	NCT04133909	E1 - Population
57	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	NCT00292877	E1 - Population
58	Creation of Home-based Asthma Real-World Measures With Mobile Health Study	NCT04462224	E1 - Population
59	Mepolizumab: Real World Evidence Study for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma in Greece	NCT04084613	E1 - Population
60	Aggravated Airway Inflammation: Research on Biological Treatment (Mepolizumab)	NCT04823585	E1 - Population
61	Comparison of Biologicals in Treatment of Severe Asthma	NCT04158050	E1 - Population
62	A Study on the Effect of Mepolizumab Therapy on Daily Physical Activity of Patients With Severe Eosinophilic Asthma	NCT03739320	E1 - Population
63	A Pragmatic Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Severe Uncontrolled Asthma in Brazil	NCT04228588	E1 - Population
64	Prospective Registry of Eosinophilia With Respiratory Manifestations With Translational Research Identifying and Characterizing Eosinophils	NCT04538937	E1 - Population
65	Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct Target for Mepolizumab (SASAM Study)	NCT05040997	E1 - Population

66	Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic Admissions Pragmatic Trial	NCT04075331	E1 - Population
67	Effect of Anti-interleukin 5 (IL5) Therapy on Sputum Cells and Cytokines	NCT04412044	E1 - Population
68	Phenotyping Circulating and Lung Resident Eosinophils in Severe Asthma (P-CLESA)	NCT04463836	E1 - Population
69	Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma	NCT03476109	E1 - Population
70	Effects of Mepolizumab Compared to Placebo on Airway Physiology in Patients With Eosinophilic Asthma: MEMORY Study	NCT02594332	E1 - Population
71	Dupilumab for Severe Asthma in a Real Life Setting	NCT04022447	E1 - Population
72	Short Treatment With Omalizumab for Severe Asthma	NCT04763447	E1 - Population
73	Airway Remodeling During Mepolizumab Treatment	NCT03797404	E1 - Population
74	Study of Mepolizumab-based Regimen Compared to Conventional Therapeutic Strategy in Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (E-merge)	NCT05030155	A1 - Unvollständige Studieninformationen
75	Exploring Asthma Exacerbations in Mepolizumab Treated Patients	NCT03324230	E1 - Population
76	Effect of Mepolizumab on Severe Eosinophilic Asthma	NCT04641741	E1 - Population
77	Flow Cytometry Analysis of Eosinophils in Severe Asthma Patients	NCT05001529	E1 - Population
78	Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Churg Strauss Syndrome	NCT00716651	E5 - Studientyp
79	Functional Lung MRI for Early Treatment Response Assessment for Patients With Eosinophilic Asthma	NCT04512521	E1 - Population
80	Treatment With Mepolizumab on Patients With Severe Refractory Eosinophilic Asthma With or Without CRSwNP	NCT05063981	E1 - Population

81	Efficacy of Mepolizumab in Severe Asthmatics (MESILICO)	NCT04612556	E1 - Population
82	Evaluation of Volatile Organic Compounds in Mepolizumab Therapy	NCT04924478	E1 - Population
83	Severe Asthma, MepolizumaB and Affect: SAMBA Study	NCT04680611	E1 - Population
84	Effect of Mepolizumab on Decrease of Systemic Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma	NCT03453021	E1 - Population
85	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	NCT01705795	E1 - Population
86	Nation-wide Health Resource Consumption and Costs Associated With Mepolizumab	NCT04550780	E1 - Population
87	Residual Exacerbations With Mepolizumab	NCT04578171	E1 - Population
88	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	NCT01463644	E1 - Population
89	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Cough With Eosinophilic Airways Diseases	NCT04765722	E1 - Population
90	Benralizumab in Patients With Inadequate Response to Anti-IL5 Monoclonal Antibody Therapies	NCT03470311	E1 - Population
91	Anti-Interleukin-5 (IL5) Monoclonal Antibody (MAb) in Prednisone-dependent Eosinophilic Asthma	NCT02559791	E1 - Population
92	Comparing Treatment Efficacy With Mepolizumab and Omalizumab in Severe Asthma - "Choosebetweenamab"	NCT04585997	E1 - Population
93	Mepo for EoE Study	NCT03656380	E1 - Population
94	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	NCT00802438	E1 - Population
95	Interleukin-5 Receptor Expression in COPD	NCT03984799	E1 - Population
EUCTR			
96	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations	2011-000586-12	E1 - Population

97	Evaluation of bronchial remodeling during mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma	2018-002591-40	E1 - Population
98	A Randomized, Double-blind, Active-controlled 52-week Study with an Open-label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab compared to Mepolizumab in the treatment of Eosinophilic	2019-001832-77	E1 - Population
99	OPTIMAL - Titration of treatment with biologics in severe asthma	2020-003358-63	E1 - Population
100	A 52 week, randomised, double blind, multinational, multicentre, 4-arm parallel group trial to assess the efficacy and safety of 3 doses of CHF 6532 (10, 25 or 50 mg BID) compared to placebo on top	2018-003548-22	E1 - Population
101	Predictive Factors and Magnitude of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Allergic and Eosinophilic Severe Asthma: A Multicenter Pragmatic Trial in Belgium	2017-002473-19	E1 - Population
102	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	2004-000929-30	E1 - Population
103	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	2004-000930-35	E1 - Population
104	A Phase III, 24 week, randomized, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fix	2013-003073-10	E1 - Population
105	A randomized, double-blind, parallel group clinical trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous mepolizumab (SB240563) (0.55mg/kg, 2.5mg/kg or 10mg/k	2005-006074-10	E1 - Population
106	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	2007-000838-39	E1 - Population

107	A Two-Part, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center Study to Investigate the Use of Mepolizumab (Sb-240563) in Reducing the Need for Surgery in Subjects with Severe Bilateral Nas	2008-003772-21	E1 - Population
108	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled ref	2009-014415-12	E1 - Population
109	A multicenter, open-label, dose ranging study to determine the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered intravenously or subcutaneously to adult asthmatic subjects with ele	2010-022510-11	E1 - Population
110	MEA115666: A multi-centre, open-label, long term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA112997 trial	2012-001643-51	E1 - Population
111	MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncon	2012-001251-40	E1 - Population
112	MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma	2012-001497-29	E1 - Population
113	MEA115661: A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials	2012-001644-21	E1 - Population
114	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	2014-002513-27	E1 - Population
115	Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects with a History of Life Threatening/Seriously Debilitating Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial	2014-000314-54	E1 - Population

116	Study 117113: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients characterized by eosinophil level	2013-004297-98	E1 - Population
117	Study MEA117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	2013-004298-28	E1 - Population
118	A Randomized, Blinded, Double-dummy, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Umeclidinium (UMEC) 62.5 mcg compared with Tiotropium 18 mcg in Subjects with Chronic Obstructive Pu	2014-000884-42	E1 - Population
119	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	2013-001827-38	E1 - Population
120	A Long-term Access Programme for Subjects with Severe Asthma who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	2015-001152-29	E1 - Population
121	An open-label study to characterize the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mepolizumab administered subcutaneously in children from 6 to 11 years of age with severe eosinophilic asthma	2014-002666-76	E1 - Population
122	A multi-centre, open label, single arm, 32-week treatment study in subjects with severe eosinophilic asthma not optimally controlled with current omalizumab treatment who are switched from omalizum	2015-003697-32	E1 - Population
123	A multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study to compare cessation versus continuation of long-term mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic a	2015-002361-32	E1 - Population
124	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	E1 - Population
125	A Phase III, randomized, double-blind, active controlled, parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose	2016-001304-37	E1 - Population

	combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dualco		
126	An open label, randomised, three arm, single dose, multicentre, parallel group study in healthy subjects to compare the pharmacokinetics of subcutaneous mepolizumab when delivered as a liquid drug	2016-002405-19	E1 - Population
127	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	2017-000184-32	E1 - Population
128	An open-label, single arm, repeat dose, multi-centre study to evaluate the use of an autoinjector for the subcutaneous administration of mepolizumab in subjects with severe eosinophilic asthma (Stu	2016-001832-36	E1 - Population
129	An open-label, single arm, repeat dose, multi-centre study to evaluate the use of a safety syringe for the subcutaneous administration of mepolizumab in subjects with severe eosinophilic asthma	2016-001831-10	E1 - Population
130	A randomised, double-blind, parallel group PhIII study to assess the clinical efficacy and safety of 100 mg SC Mepolizumab as an add on to maintenance treatment in adults with severe bilateral nasa	2016-004255-70	E1 - Population
131	A 24-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive	2016-002513-22	E1 - Population
132	A Phase IIb, Randomized (Stratified), Double-Blind (Sponsor Open), Parallel-Group, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study of Nemiralisib (GSK2269557) Added to Standard of Care (SoC) Versus SoC Alon	2017-001074-42	E1 - Population
133	A multi-center, randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled study of mepolizumab 100 mg SC as add-on treatment in participants with COPD experiencing frequent exacerbations and c	2018-001540-56	E1 - Population
134	A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-	2020-003612-28	E1 - Population

	inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and ad		
135	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921 (Placebo-controlled Study of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in	2014-003162-25	E5 - Studientyp
136	A phase IIIB, 24-week randomised, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI + UMEC), in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	2015-005212-14	E1 - Population
137	Aggravated airway inflammation: research on biological treatment (Mepolizumab) AirGOs-biologics	2020-000421-76	E1 - Population
138	Treating severe paediatric asthma; a randomised controlled trial of mepolizumab and omalizumab (TREAT trial)	2019-004085-17	E1 - Population
139	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial	2005-001932-61	E1 - Population
140	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	2006-001791-20	E2 - Intervention
141	A randomized, double-blind, placebo-controlled, mono-center study to evaluate the effects of mepolizumab on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: the MEMORY study	2015-001868-19	E1 - Population
142	Dual Homing Mechanisms of Eosinophils to the Sputum; Only One of Which Is Sensitive for Mepolizumab	2016-002014-52	E1 - Population
143	A Randomised Controlled Trial of Mepolizumab Initiated During Admission to Hospital for a Severe Exacerbation of Eosinophilic COPD	2018-003924-35	E1 - Population
WHO ICTR			
144	Can Functional Lung Ventilation Imaging in Asthma and Chronic obstructive pulmonary disease identify response to treatment.	ACTRN12617001275358	E1 - Population

145	Effect of mepolizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis	ACTRN12618000113257	E1 - Population
146	How to "choosebetweenamab" for severe asthma, comparing treatment with mepolizumab and omalizumab for patients with severe allergic and eosinophilic asthma.	ACTRN12618000850279	E1 - Population
147	Australian Mepolizumab Registry (AMR) for Severe Asthma	ACTRN12618001497291	E1 - Population
148	Effect of mepolizumab on alternative functions of eosinophils in severe eosinophilic asthma	ACTRN12621000113853	E1 - Population
149	209682 - Phase 4 study of mepolizumab 100 mg SC in Indian participants aged ≥18 years with severe eosinophilic asthma requiring maintenance oral corticosteroids	CTRI/2020/11/029078	E1 - Population
150	Study MEA117113: Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients Characterized by Eosinophil Level	DRKS00007259	E1 - Population
151	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Phase III Study to Evaluate Corticosteroid-reduction and-sparing Effects of Mepolizumab 750 mg Intravenous in Subjects with Hypereosinophilic Syndromes (HES), and to Evaluate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Controlling the Clinical Signs and Symptoms of HES over Nine Months.	EUCTR2004-000929-30-IT	E1 - Population
152	An open-label extension study to study 100185, to evaluate long-term safety, efficacy and optimal dosing frequency of 750mg intravenous mepolizumab in subjects with hypereosinophilic syndrome.	EUCTR2004-000930-35-IT	E1 - Population
153	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma. A randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial.	EUCTR2005-001932-61-GB	E1 - Population
154	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	EUCTR2005-006074-10-GB	E1 - Population

	17 years - Mepolizumab in paediatric eosinophilic oesophagitis		
155	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	E2 - Intervention
156	Expanded access program for mepolizumab in subjects with HES	EUCTR2007-000838-39-DE	E1 - Population
157	A Compassionate Use Open-Label Study of Anti IL-5 (Mepolizumab) Treatment in Subjects with Hypereosinophilic Syndrome	EUCTR2007-000838-39-FR	E1 - Population
158	Expanded access program for mepolizumab in subjects with HES	EUCTR2007-000838-39-NO	E1 - Population
159	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
160	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
161	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
162	Study of a mepolizumab in different administration forms in patients with asthma	EUCTR2010-022510-11-DE	E1 - Population
163	The efficacy of mepolizumab treatment on rhinovirus induced asthma exacerbations - MATERIAL	EUCTR2011-000586-12-NL	E1 - Population
164	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	EUCTR2012-001251-40-BE	E1 - Population
165	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

166	Mepolizumab for the treatment of severe asthma	EUCTR2012-001643-51-GB	E1 - Population
167	A safety study for subjects with severe asthma who participated in MEA115575 or MEA115588	EUCTR2012-001644-21-BE	E1 - Population
168	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
169	A 24 week study (with an extension to 52 weeks in a proportion of subjects) to compare the safety and effectiveness of FF/UMEC/VI with budesonide/formoterol in subjects with COPD	EUCTR2013-003073-10-IT	E1 - Population
170	English Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.	EUCTR2013-004297-98-NL	E1 - Population
171	Study evaluating safety and efficacy of mepolizumab in the treatment of COPD patients with frequent exacerbations.	EUCTR2013-004298-28-SE	E1 - Population
172	An Extension Study to MEA115661 for subjects who benefited from mepolizumab treatment	EUCTR2014-000314-54-IT	E1 - Population
173	Study to compare umeclidinium with tiotropium in COPD subjects	EUCTR2014-000884-42-DE	E1 - Population
174	Study of mepolizumab vs. placebo in patients with HES who receive standard therapy	EUCTR2014-001232-11-GB	E1 - Population
175	A study of mepolizumab (study medicine) as an add-on therapy in subjects with severe uncontrolled asthma	EUCTR2014-002513-27-IT	E1 - Population
176	A study of mepolizumab in children from 6 to 11 years of age with severe asthma	EUCTR2014-002666-76-GB	E1 - Population
177	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	EUCTR2014-003162-25-BE	E5 - Studientyp
178	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	EUCTR2014-003162-25-DE	E5 - Studientyp
179	Mepolizumab Long-term Access Programme for Subjects who Participated in Study MEA115921	EUCTR2014-003162-25-GB	E5 - Studientyp

180	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	EUCTR2015-001152-29-BE	E1 - Population
181	A Long-term Access Programme for Asthmatic Subjects who Participated in a Clinical Study with Mepolizumab	EUCTR2015-001152-29-GB	E1 - Population
182	Effects of mepolizumab compared to placebo on airway physiology in patients with eosinophilic asthma: MEMORY study	EUCTR2015-001868-19-DE	E1 - Population
183	A Study to Evaluate Mepolizumab Withdrawal After Long-Term Use	EUCTR2015-002361-32-DE	E1 - Population
184	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
185	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
186	A Real-World Use Study of Safety Syringe for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma;	EUCTR2016-001831-10-SE	E1 - Population
187	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma;	EUCTR2016-001832-36-DE	E1 - Population
188	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma;	EUCTR2016-001832-36-GB	E1 - Population
189	A Real-World Use Study of an Autoinjector (Pen) for the Administration of Mepolizumab in Severe Asthma;	EUCTR2016-001832-36-SE	E1 - Population
190	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
191	A phase 3 pharmacokinetic study in healthy volunteers of mepolizumab as liquid formulation versus powder for solution formulation	EUCTR2016-002405-19-DE	E1 - Population

192	A phase 3 pharmacokinetic study in healthy volunteers of mepolizumab as liquid formulation versus powder for solution formulation	EUCTR2016-002405-19-GB	E1 - Population
193	Clinical Research Study to compare Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, and Salmeterol in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).	EUCTR2016-002513-22-SE	E1 - Population
194	Effect of Mepolizumab in severe bilateral nasal polyps	EUCTR2016-004255-70-DE	E1 - Population
195	Predictive factors of response to omalizumab and mepolizumab in asthma.	EUCTR2017-002473-19-BE	E1 - Population
196	Evaluation of bronchial remodeling during mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma	EUCTR2018-002591-40-FR	E1 - Population
197	Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic admissions Pragmatic trial (COPD-HELP)	EUCTR2018-003924-35-GB	E1 - Population
198	Efficacy and Safety of Benralizumab in EGPA compared to mepolizumab.	EUCTR2019-001832-77-DE	E3 - Komparator
199	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	E3 - Komparator
200	Aggravated airway inflammation: research on biological treatment (Mepolizumab) AirGOs-biologics	EUCTR2020-000421-76-FI	E1 - Population
201	OPTIMAL - Individualized dosetitrations of biological treatment in severe asthma	EUCTR2020-003358-63-DK	E1 - Population
202	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
203	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
204	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

205	Non-inferiority study of GSK351 1294 compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype	EUCTR2020-003612-28-NO	E1 - Population
206	Treating severe paediatric asthma: the TREAT trial	ISRCTN12109108	E1 - Population
207	Mepolizumab and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma: a randomised, double blind, placebo controlled trial	ISRCTN75169762	E1 - Population
208	MANDARA	JPRN-JapicCTI-195049	E3 - Komparator
209	Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS) (MERIT)	JPRN-jRCT2031200306	E1 - Population
210	Non-inferiority study of GSK351 1294 compared with mepolizumab or benralizumab in participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype	JPRN-jRCT2031200414	E3 - Komparator
211	Identification of prediction marker for efficacy of anti-IL-5 antibody and observation of time course of biomarkers in asthma.	JPRN-UMIN000030466	E1 - Population
212	Intravenous Mepolizumab In Subjects With Hypereosinophilic Syndromes (HES)	NCT00086658	E1 - Population
213	Open-Label Extension Of Intravenous Mepolizumab In Patients With Hypereosinophilic Syndrome	NCT00097370	E1 - Population
214	This Record Contains Information About the Mepolizumab Compassionate Use (CU) Product Activities: 104317: CU and Long-Term Access Study of Mepolizumab in HES. 201956:A Long-term Access Programme for Subjects With Severe Asthma 112562: Expanded Access for Patients With Hypereosinophilic	NCT00244686	E1 - Population
215	Anti-Interleukin-5 (IL-5) Study for Hypereosinophilic Syndrome	NCT00266565	E1 - Population
216	An Evaluation Of Mepolizumab In Therapy Of Eosinophilic Oesophagitis In Adult Patients	NCT00274703	E1 - Population
217	The Prednisone-sparing Effect of Anti-IL-5 Antibody (SB-240563)	NCT00292877	E1 - Population

218	Intravenous Mepolizumab In Children With Eosinophilic Esophagitis	NCT00358449	E1 - Population
219	Mepolizumab As a Steroid-sparing Treatment Option in the Churg Strauss Syndrome	NCT00527566	E5 - Studientyp
220	Eosinophilic Airway Inflammation and Mepolizumab	NCT00802438	E1 - Population
221	Dose Ranging Efficacy And Safety With Mepolizumab in Severe Asthma	NCT01000506	E1 - Population
222	Mepolizumab in Nasal Polyposis	NCT01362244	E1 - Population
223	Dose Ranging Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study With Mepolizumab in Asthma Patients With Elevated Eosinophils	NCT01366521	E1 - Population
224	Mepolizumab in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD) With Eosinophilic Bronchitis	NCT01463644	E1 - Population
225	Japanese Phase 1 Study of Mepolizumab	NCT01471327	E1 - Population
226	Mepolizumab Treatment for Rhinovirus-induced Asthma Exacerbations	NCT01520051	E1 - Population
227	Mepolizumab Steroid-Sparing Study in Subjects With Severe Refractory Asthma	NCT01691508	E1 - Population
228	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma	NCT01691521	E1 - Population
229	MEA112997 Open-label Long Term Extension Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT01691859	E1 - Population
230	Anti-IL-5 Therapy in Bullous Pemphigoid (BP)	NCT01705795	E1 - Population
231	A Study to Determine Long-term Safety of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT01842607	E1 - Population
232	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Mepolizumab for Frequently Exacerbating Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients	NCT02105948	E1 - Population
233	Efficacy and Safety of Mepolizumab as an Add-on Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	NCT02105961	E1 - Population

234	A Phase 3a, Repeat Dose, Open-label, Long-term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects	NCT02135692	E1 - Population
235	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control	NCT02281318	E1 - Population
236	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children	NCT02377427	E1 - Population
237	Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients	NCT02555371	E1 - Population
238	Omalizumab to Mepolizumab Switch Study in Severe Eosinophilic Asthma Patients	NCT02654145	E1 - Population
239	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Hypereosinophilic Syndrome (HES)	NCT02836496	E1 - Population
240	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
241	Study of Mepolizumab Safety Syringe in Asthmatics	NCT03021304	E1 - Population
242	Long Term Special Drug Use Investigation of Mepolizumab	NCT03028480	E1 - Population
243	Efficacy and Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	NCT03055195	E1 - Population
244	Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps	NCT03085797	E1 - Population
245	Study of Mepolizumab Autoinjector in Asthmatics	NCT03099096	E1 - Population
246	A Trial of Mepolizumab Adjunctive Therapy for the Prevention of Asthma Exacerbations in Urban Children	NCT03292588	E1 - Population
247	Long-term Access Program (LAP) of Mepolizumab for Subjects Who Participated in Study MEA115921	NCT03298061	E5 - Studientyp

248	A Multi-center, Open-label Extension, Safety Study of Mepolizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome (HES) From Study 200622	NCT03306043	E1 - Population
249	Exploring Asthma Exacerbations in Mepolizumab Treated Patients	NCT03324230	E1 - Population
250	Effect of Mepolizumab on Decrease of Systemic Corticosteroids in Patients With Severe Eosinophilic Asthma	NCT03453021	E1 - Population
251	Study of Magnitude and Prediction of Response to Omalizumab and Mepolizumab in Adult Severe Asthma.	NCT03476109	E1 - Population
252	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria	NCT03494881	E1 - Population
253	NUCALA® Special Drug Use Investigation (EGPA, Long-term)	NCT03557060	E1 - Population
254	A Safety and Efficacy Study of Mepolizumab in Subjects With Severe Asthma	NCT03562195	E1 - Population
255	Inflammation Following Mepolizumab and Oral Corticosteroids in Asthma	NCT03610685	E1 - Population
256	Mepo for EoE Study	NCT03656380	E1 - Population
257	A Study on the Effect of Mepolizumab Therapy on Daily Physical Activity of Patients With Severe Eosinophilic Asthma	NCT03739320	E1 - Population
258	Airway Remodeling During Mepolizumab Treatment	NCT03797404	E1 - Population
259	Mepolizumab for COPD Hospital Eosinophilic Admissions Pragmatic Trial	NCT04075331	E1 - Population
260	Mepolizumab: Real World Evidence Study for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma in Greece <Scientific_title/><Acronym/>	NCT04084613	E1 - Population
261	Mepolizumab in Episodic Angioedema With Eosinophilia	NCT04128371	E1 - Population
262	Mepolizumab as Add-on Treatment IN Participants With COPD Characterized by Frequent Exacerbations and Eosinophil Level (MATINEE)	NCT04133909	E1 - Population

263	Pharmacodynamic Biomarkers to Support Biosimilar Development: Interleukin-5 Antagonists	NCT04183192	E1 - Population
264	A Pragmatic Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in Severe Uncontrolled Asthma in Brazil	NCT04228588	E1 - Population
265	Phase 4 Study of Mepolizumab 100 Milligram (mg) Subcutaneous (SC) in Indian Subjects Aged \geq 18 Years With Severe Eosinophilic Asthma Requiring Maintenance Oral Corticosteroids	NCT04276233	E1 - Population
266	Mepolizumab for Eosinophilic Fasciitis	NCT04305678	E1 - Population
267	Effect of Anti-interleukin 5 (IL5) Therapy on Sputum Cells and Cytokines <Scientific_title/> <Acronym/>	NCT04412044	E1 - Population
268	Functional Lung MRI for Early Treatment Response Assessment for Patients With Eosinophilic Asthma	NCT04512521	E1 - Population
269	Nation-wide Health Resource Consumption and Costs Associated With Mepolizumab	NCT04550780	E1 - Population
270	Mepolizumab Long-term Study to Assess Real World Safety and Effectiveness of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) in Japan	NCT04551989	E5 - Studientyp
271	Residual Exacerbations With Mepolizumab	NCT04578171	E1 - Population
272	Comparing Treatment Efficacy With Mepolizumab and Omalizumab in Severe Asthma - "Choosebetweenamab".	NCT04585997	E1 - Population
273	Efficacy and Safety of Mepolizumab in Adults With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP)/ Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS)	NCT04607005	E1 - Population
274	Efficacy of Mepolizumab in Severe Asthmatics (MESILICO)	NCT04612556	E1 - Population
275	Effect of Mepolizumab on Severe Eosinophilic Asthma	NCT04641741	E1 - Population
276	Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma.	NCT04665141	E1 - Population

277	Severe Asthma, MepolizumaB and Affect: SAMBA Study	NCT04680611	E1 - Population
278	A Study of GSK3511294 (Depemokimab) Compared With Mepolizumab or Benralizumab in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype	NCT04718389	E3 - Komparator
279	Mepolizumab for the Treatment of Chronic Cough With Eosinophilic Airways Diseases	NCT04765722	E1 - Population
280	Aggravated Airway Inflammation: Research on Biological Treatment (Mepolizumab)	NCT04823585	E1 - Population
281	Severe Asthma Exacerbations and Mepolizumab Treatment	NCT04914078	E1 - Population
282	Evaluation of Volatile Organic Compounds in Mepolizumab Therapy	NCT04924478	E1 - Population
283	Differences in effect of treatment with mepolizumab and benralizumab on resident and inflammatory eosinophils	NL8361	E1 - Population
284	What is the effect of an antibody directed against IL-5 (Mepolizumab) in the inflammatory reaction in asthmatic patients	NTR6354	E1 - Population
285	Analyse van uitgedemde lucht om de respons op behandeling met mepolizumab te voorspellen in patiënten met ernstig astma.	NTR7474	E1 - Population
286	Study 117106: Mepolizumab vs. Placebo as add-on treatment for frequently exacerbating COPD patients	PER-013-14	E1 - Population
287	201956: A LONG-TERM ACCESS PROGRAMME FOR SUBJECTS WITH SEVERE ASTHMA WHO PARTICIPATED IN A GSK-SPONSORED MEPOLIZUMAB CLINICAL STUDY	PER-067-15	E1 - Population
288	A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTI-CENTRE 24-WEEK STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF MEPOLIZUMAB ADJUNCTIVE THERAPY IN SUBJECTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA ON MARKERS OF ASTHMA CONTROL	PER-080-14	E1 - Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-142 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 4-142 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-142: Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Mepolizumab plus SoC im Vergleich zu Placebo plus SoC in Bezug auf die akkumulierte Dauer der klinischen Remission bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer EGPA, die eine SoC-Therapie einschließlich einer Reduzierung/Absetzung der Kortikosteroidtherapie erhalten. • Untersuchung der Dauerhaftigkeit des Ansprechens auf die Behandlung mit Mepolizumab plus SoC im Vergleich zu Placebo plus SoC, bewertet anhand des Anteils der Patienten in Remission sowohl in Woche 36 als auch in Woche 48. <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Mepolizumab im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten eines Rückfalls bei Patienten mit EGPA unter einer SoC-Hintergrundbehandlung einschließlich Reduzierung/Abbruch der OCS-Therapie. • Vergleichen Sie die durchschnittliche Tagesdosis von OCS, die während der letzten 4 Wochen des Studienbehandlungszeitraums benötigt wurde. • Bewertung des Anteils der Patienten, die innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie eine Remission erreichten und für den Rest des Behandlungszeitraums der Studie in Remission blieben. • Untersuchung der Sicherheit von Mepolizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit EGPA unter SoC-Behandlung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte parallele multizentrische Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Mepolizumab:Placebo).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 15.10.2013</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung des ACQ-6 und der sinunasalen Symptome zum Zeitpunkt des Rezidivs. • Klarstellung der Definition des Zeitpunkts des Beginns des Rezidivs. • Ergänzung länderspezifischer Anforderungen für Japan bezüglich des Hepatitis-B-Screenings. <p>Amendment 2 vom 27.08.2014</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass OCS reduziert werden können, wenn BVAS≠0.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme zusätzlicher Aussage in die Tabelle zur Risikobewertung. • Klarstellung, dass Patientinnen, die schwanger werden, die Studienbehandlung abbrechen müssen. • Klärung der Anforderungen für die Entnahme einer Nüchternblutprobe bei Diabetikern. • Klarstellung, dass die Sammlung von PK-Proben in den Wochen 1 und 29 optional ist. • Wegfall die Anforderung zur Messung der Eosinophilenzahl als Follow-up Beurteilung von Leberereignissen. • Änderung des Zeitplans für die Sputum-Probenahme in der Biomarker-Substudie • Hinzufügen einer länderspezifischen Änderung für Japan bezüglich der Definition der rezidivierenden Erkrankung in den Einschlusskriterien. • Aufnahme von kurz wirksamen Beta-Agonisten (SABAs) und lang wirksamen Muscarin-Antagonisten (LAMAs) als Bronchodilatoren, die vor dem Reversibilitätstest nicht eingesetzt werden dürfen. • Klärung der Anforderungen an die Nachbeobachtung der Patienten im Falle eines Studienabbruchs. <p>Amendment 3 vom 24.06.2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme zusätzlicher sekundärer Endpunkte, einschließlich der Definition für Remission gemäß den EULAR-Empfehlungen für die Durchführung klinischer Studien bei systemischer Vasculitis, d. h. BVAS=0 und OCS-Dosis ≤7.5 mg/Tag. • Klarstellung der Definition eines schweren Rezidivs. • Änderung der statistischen Datenanalyse in Übereinstimmung mit dem Hinzufügen dieser neuen sekundären Endpunkte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥18 Jahren, bei denen EGPA seit ≥6 Monaten diagnostiziert wurde, basierend auf die Anamnese oder das Vorhandensein von Asthma plus Eosinophilie (>1.0 x 10⁹/L und/oder >10% der Leukozyten) sowie mindestens zwei der folgenden Merkmale von EGPA: <ul style="list-style-type: none"> - Biopsie mit histopathologischer Evidenz einer eosinophilen Vasculitis oder einer perivaskulären eosinophilen Infiltration oder einer eosinophil-reichen granulomatösen Entzündung - Neuropathie, mono- oder polyvalent (motorisches Defizit oder Nervenleitungsanomalie) - Pulmonale Infiltrate, nicht fixiert - Sinusale Anomalien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Kardiomyopathie (nachgewiesen durch Echokardiographie oder Magnetresonanztomographie [MRI]) - Glomerulonephritis (Hämaturie, Erythrozyten-Ausgüsse, Proteinurie) - Alveoläre Blutung (durch bronchoalveoläre Lavage) - Erstaubbare Purpura - Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) positiv (Myeloperoxidase [MPO] oder Proteinase 3 [PR3]) <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese einer rezidivierenden oder refraktären Erkrankung, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Rezidivierender Erkrankung: Mindestens ein bestätigtes EGPA-Rezidiv (Notwendigkeit einer OCS-Dosiserhöhung, Einleitung/Dosiserhöhung einer immunsuppressiven Therapie oder Krankenhausaufenthalt [zusätzlich für Japan: Einleitung von intravenösem Prednisolon (oder Äquivalent) oder Einleitung/Dosiserhöhung von intravenösem Immunglobulin (IVIg)]) innerhalb der letzten 2 Jahre, der 12 Wochen vor Screening (Visite 1) auftrat, während einer Prednisolon-Therapie (oder Äquivalent) von ≥ 7.5 mg/Tag. - Refraktäre Erkrankung: Nichterreichung einer Remission (BVAS=0 und OCS-Dosis ≤ 7.5 mg/Tag Prednisolon oder Äquivalent) innerhalb der letzten 6 Monate nach Induktionstherapie mit einem Standardregime, das mindestens 3 Monate lang verabreicht wurde oder innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening (Visite 1), Wiederauftreten der EGPA-Symptome (die nicht notwendigerweise der Protokolldefinition eines Rezidivs entsprechen) während dem Ausschleichen von OCS, das bei einer beliebigen Dosis ≥ 7.5 mg/Tag Prednisolon oder Äquivalent auftritt. • OCS und immunsuppressive Therapie: <ul style="list-style-type: none"> - Einnahme einer stabilen OCS-Dosis (≥ 7.5 mg/Tag bis 50 mg/Tag) seit ≥ 4 Wochen vor Baseline. - Bei Einnahme einer immunsuppressiven Therapie (außer CYC) musste die Dosierung 4 Wochen vor Baseline und während der Studie stabil sein (Dosisreduktion aus Sicherheitsgründen war erlaubt). • Erforderliche Elektrokardiogramm (EKG)-Messungen: <ul style="list-style-type: none"> - QTc(F) < 450 ms oder - QTc(F) < 480 ms bei Patienten mit Schenkelblock. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; früher bekannt als Wegener'sche Granulomatose) oder mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Organgefährdende EGPA nach EULAR-Kriterien (d. h. Organversagen aufgrund bestehender Vaskulitis, Kreatinin >5.8 g/dl [>513 µmol/l]) innerhalb von 3 Monaten vor Screening • Lebensbedrohliche EGPA • Bestehende bösartige Erkrankung oder Krebs in Remission in der Anamnese <12 Monate vor Screening • Klinisch bedeutsame medizinische Erkrankungen (z. B. Lebererkrankung, Herz-Kreislauf-Erkrankung, Hepatitis B, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Vorhandensein von protokollspezifischen Laboranomalien, Schwangerschaft) • Chronische Infektionskrankheit oder parasitäre Infektion innerhalb von 6 Monaten vor Screening • Überempfindlichkeit gegen einen monoklonalen Antikörper oder eine biologische Therapie • Vorherige Mepolizumab-Behandlung innerhalb von 1 Jahr vor Screening oder Behandlung mit anderen Prüfpräparaten innerhalb von 30 Tagen oder 5 terminalen Phasenhalbwertszeiten (je nachdem, was länger war) • Verwendung von verbotenen Medikamenten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	31 Untersuchungszentren in 9 Ländern: Vereinigten Staaten (8), Deutschland (5), Frankreich (5), Italien (4), Vereinigtes Königreich (3), Kanada (2), Japan (2), Belgien (1) und Spanien (1).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Therapie:</u> 300 mg Mepolizumab s.c. alle 4 Wochen + SoC</p> <p><u>Vergleichstherapie:</u> Placebo s.c. alle 4 Wochen + SoC</p> <p>SoC: Die Patienten erhielten eine etablierte und mit aktuellen Empfehlungen konsistente Standardtherapie, die in beiden Behandlungsarmen eine OCS-Hintergrundtherapie mit oder ohne immunsuppressive Behandlung umfasste und in den 4 Wochen vor Randomisierung stabil sein musste. Bis Woche 4 nach Baseline fuhren die Patienten mit ihrem stabilen Therapieregime fort. Danach konnten die eingesetzten OCS nach dem Ermessen des Prüfarztes gemäß einem standardisierten empfohlenen Zeitplan reduziert werden. Eine OCS Reduktion erfolgte demnach nur bei Auftreten einer reduzierten Krankheitsaktivität. Teilnehmer, die eine immunsuppressive Therapie erhielten, mussten vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer eine stabile Dosis einnehmen, wobei eine Reduktion der eingesetzten Immunsuppressiva aus Sicherheitsgründen erlaubt war.</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	<p><u>Ko-Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kumulierte Dauer der Remission wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤4 mg/Tag über 52 Wochen definiert ist • Anteil Patienten in Remission, sowohl zu Woche 36 als auch zu Woche 48, wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤4 mg/Tag definiert ist <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten gesicherten EGPA-Rezidiv • Anteil Patienten mit durchschnittlicher täglicher OCS-Dosis während der letzten 4 Wochen der Studienbehandlung (48 bis 52) in jeder der folgenden Kategorien: 0, >0 bis ≤4 mg; >4 bis ≤7.5 mg, >7.5 mg • Anteil Patienten in jeder Behandlungs-gruppe, die eine Remission erreichen innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie und dann bis zum Behandlungs-ende in Remission bleiben, wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤4 mg/Tag definiert ist • Anteil Patienten, die Remission erreichten in jeder der folgenden Kategorien: Null; >0 bis <12 Wochen; 12 bis <24 Wochen; 24 bis <36 Wochen; oder ≥36 Wochen, wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤7.5 mg/Tag über 52 Wochen definiert ist • Anteil Patienten in Remission, sowohl zu Woche 36 als auch zu Woche 48, wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤7.5 mg/Tag definiert ist • Anteil Patienten in jeder Behandlungs-gruppe, die eine Remission erreichen innerhalb der ersten 24 Wochen der Studie und dann bis zum Behandlungs-ende in Remission bleiben, wobei eine Remission als BVAS=0 und OCS-Dosis ≤7.5 mg/Tag definiert ist • Weitere Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • EGPA Rezidiv Jahresrate • BVAS • Reduktion der oralen Kortikosteroide • ACQ-6 • SNOT-22 • Fragebogen zur Erfassung sinunasaler Symptomatik • SF-36 • Hospitalisierung • WPAI • Sicherheit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 15.10.2013</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung des ACQ-6 und der sinunasalen Symptome zum Zeitpunkt des Rezidivs.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 3 vom 24. Juni 2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme zusätzlicher sekundärer Endpunkte, einschließlich der Definition für Remission gemäß den EULAR-Empfehlungen für die Durchführung klinischer Studien bei systemischer Vaskulitis, d. h. BVAS=0 und OCS-Dosis $\leq 7,5$ mg/Tag. • Änderung der statistischen Datenanalyse in Übereinstimmung mit dem Hinzufügen dieser neuen sekundären Endpunkte.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Stichprobengröße basierte auf dem ko-primären Wirksamkeitsendpunkt 1, der kumulierten Dauer der Remission, d. h. der Anzahl der Wochen, in denen die BVAS=0 und die OCS-Dosis 4 mg/Tag während des 52-wöchigen Behandlungszeitraums erreicht wurde, angegeben als Anteil der Patienten, die die eine Remission in den folgenden Kategorien erreichten: Null; >0 bis <12 Wochen; 12 bis <24 Wochen; 24 bis <36 Wochen und ≥ 36 Wochen. Obwohl dieser Endpunkt neu ist und bisher nicht ausdrücklich in klinischen Studien zu EGPA verwendet wurde, wurde er mit einer Reihe von Experten auf diesem Gebiet diskutiert, und das unten angegebene Ausmaß der Verbesserung wurde als klinisch sinnvoll erachtet.</p> <p>Eine Studie mit 65 Patienten pro Behandlungsarm, hatte eine geschätzte Power von mindestens 90%, um bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% einen Unterschied von 29% im Anteil der Patienten aufzudecken, die unter Mepolizumab plus SoC im Vergleich zu Placebo plus SoC eine kumulierte Remissionsdauer von mindestens 24 Wochen erreichten. Bei der Berechnung der Power wurde ein Anteilstest verwendet und angenommen, dass 25% der Patienten unter Placebo eine kumulative Remissionsdauer von mindestens 24 Wochen erreichen würden, verglichen mit 54% unter Mepolizumab. Dies entsprach einem Odds Ratio von 3.5.</p> <p>Dieser Endpunkt ist zwar neu und wurde in klinischen Studien zu EGPA bisher nicht explizit verwendet, er wurde jedoch mit einer Reihe von Experten auf diesem Gebiet erörtert, und eine Verbesserung in dieser Größenordnung wurde als klinisch bedeutsam erachtet. Es gibt nur wenige frühere Daten über die kumulierte Dauer der erreichten Remission; die Schätzung, dass 25% der Patienten, die Placebo erhielten, eine Remission von ≥ 24 Wochen erreichten, wurde jedoch von den klinischen Experten als angemessen für diese Population angesehen.</p> <p>Für den ko-primären Endpunkt 2, den Anteil der Patienten, die sowohl in der 36. als auch in der 48. Woche des Behandlungszeitraums der Studie in Remission waren, wurde ebenfalls angenommen, dass 25% der Patienten, die Placebo erhielten, zu beiden Zeitpunkten eine Remission erreichen würden, während 54% der mit Mepolizumab behandelten Patienten zu beiden Zeitpunkten eine Remission erreichen würden. Unter diesen Annahmen waren die zuvor beschriebenen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Berechnungen für die kumulierte Remission auch auf den zweiten ko-primären Endpunkt anwendbar.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden der Studienbehandlung gemäß dem Randomisierungsplan zugewiesen der mit der von GSK validierten Randomisierungssoftware RandAllNG erstellt wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Der Randomisierungsplan wurde mit der von GSK validierten Randomisierungssoftware RandAllNG erstellt. Die Patienten wurden gemäß dem Randomisierungsplan der Studienbehandlung zugewiesen. Sobald eine Randomisierungs-Nummer einem Patienten zugewiesen wurde, konnte sie keinem anderen Patienten der Studie mehr zugewiesen werden.
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	Nur Mitglieder des IDMC und die unabhängigen für die Ergebnisse verantwortlichen Statistik-Zentren haben Zugang zu den Randomisierungs-codes. Die Randomisierungs-codes wurden für die finalen Analysen und nachdem alle Patienten die Studie abgeschlossen haben, freigegeben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und werteilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es wurde eine Stratifizierung nach Region (Japan und der Rest der Welt) durchgeführt; nicht nach Zentren wegen der potentiell kleinen Anzahl von Patienten pro Zentrum.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und / oder b)	Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde Studie: a) die Patienten waren verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>b) diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren verblindet</p> <p>c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet</p> <p>Die subkutanen Zubereitungen von Mepolizumab und Placebo sahen identisch aus und wurden von einem verblindeten Mitarbeiter verabreicht. Das Prüfpräparat wurde von einer ausgewiesenen, nicht verblindeten Person zubereitet, die unabhängig von den Studienbewertungen war. Die Eosinophilenzahlen im Blut wurden den Prüfarzten nicht mitgeteilt, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Verblindung der an der Auswertung der Studie beteiligten Personen, d. h. des Arztes/der Krankenschwester und des Patienten, wurde zu jedem Zeitpunkt aufrechterhalten.</p> <p>Der Prüfarzt oder der behandelnde Arzt konnte die Verblindung der Behandlungscodes nur im Falle eines medizinischen Notfalls oder einer schwerwiegenden Erkrankung aufheben, wenn die Kenntnis der Studienbehandlung für die klinische Behandlung oder das Wohlergehen des Patienten essentiell war.</p> <p>Die Mitarbeiter von GSK Global Clinical Safety and Pharmacovigilance (GCSP) konnten die Verblindung der Behandlungscodes im Falle eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) aufheben.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Mepolizumab und Placebo wurden aus identischen Spritzen als drei separate Injektionen verabreicht, so dass die aktive Behandlung nicht von Placebo zu unterscheiden war.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <p><u>Remission:</u> Dieser Endpunkt wurde anhand eines Proportional Odds Regressionmodells für geordnete kategoriale (5 Kategorien) Daten analysiert.</p> <p><u>Anteil der Patienten mit BVAS=0 an den Wochen 36 und 48:</u> Dieser Endpunkt wurde anhand eines logistischen Regressionmodells analysiert.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p><u>Zeit bis zum ersten EGPA-Rezidiv:</u> Dieser Endpunkt wurde anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells analysiert.</p> <p>Folgende Endpunkte wurden anhand eines Proportional Odds Regressionmodells für geordnete kategoriale Daten analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliche tägliche Prednisolon /Prednison Dosis während der letzten 4 Wochen der Studienbehandlung (4 Kategorien)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤7.5 mg/Tag) (5 Kategorien)</u> <p>Folgende Endpunkte wurden anhand eines logistischen Regressionmodells analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤4 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis zum Studienende in Remission bleiben</u> • Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤7.5 mg/Tag) zu Woche 36 und 48 • Anteil der Patienten mit Remission (BVAS=0 und Prednison/Prednisolon ≤7.5 mg/Tag) innerhalb der ersten 24 Wochen, die bis zum Studienende in Remission bleiben
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>A priori geplante Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für die ko-primären Endpunkte (kumulierte Dauer der Remission (BVAS=0 und OCS ≤4mg/Tag) und Anteil der Patienten in Remission (BVAS=0 und OCS ≤4mg/Tag) zu Woche 36 und 48)) wurden Subgruppenanalysen für die Kategorien Region, Alter, Geschlecht, Ethnie, immunsuppressive Therapie zu Baseline, Dauer der EGPA Erkrankung, Eosinophilen zu Baseline, BVAS zu Baseline, OCS-Dosis und Gewicht durchgeführt. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten EGPA Rezidiv wurden Interaktionsterme untersucht und eine Subgruppenanalyse für die Subgruppe Eosinophile zu Baseline durchgeführt. Für weitere Endpunkte wurden die Interaktionsterme untersucht.</p> <p>Für die Unerwünschten Ereignisse wurden die Raten in den Subgruppen Alter (<65, ≥65) Ethnie (Afrikanisch Amerikanisch/Afrikanische Herkunft, weiß, asiatisch, andere) und Geschlecht (männlich, weiblich) untersucht, wobei sich keine Auffälligkeiten zeigten.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe weiter unten.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p><u>Mepolizumab:</u></p> <p>a) N=68 b) N=68 c) N=68</p> <p><u>Vergleichstherapie:</u></p> <p>a) N=68</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) N=68 c) N=68
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Mepolizumab:</u> Mepolizumab: Abbruch der Studienbehandlung N=5 <ul style="list-style-type: none"> • Patientenwunsch n=2 • UE n=2 • Abbruchkriterien gemäß Protokoll n=1 → 2 Patienten setzten die Studie fort <u>Kontrolle:</u> Abbruch der Studienbehandlung N=9 <ul style="list-style-type: none"> • Patientenwunsch n=3 • mangelnde Wirksamkeit n=3 • Entscheidung des Prüfarztes n=1 • Abbruchkriterien gemäß Protokoll n=2 → 4 Patienten setzten die Studie fort
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 05.02.2014 Ende der Studie: 05.09.2016 Datum des Studienberichts: 25.05.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete wie geplant
a: nach CONSORT 2010.		

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

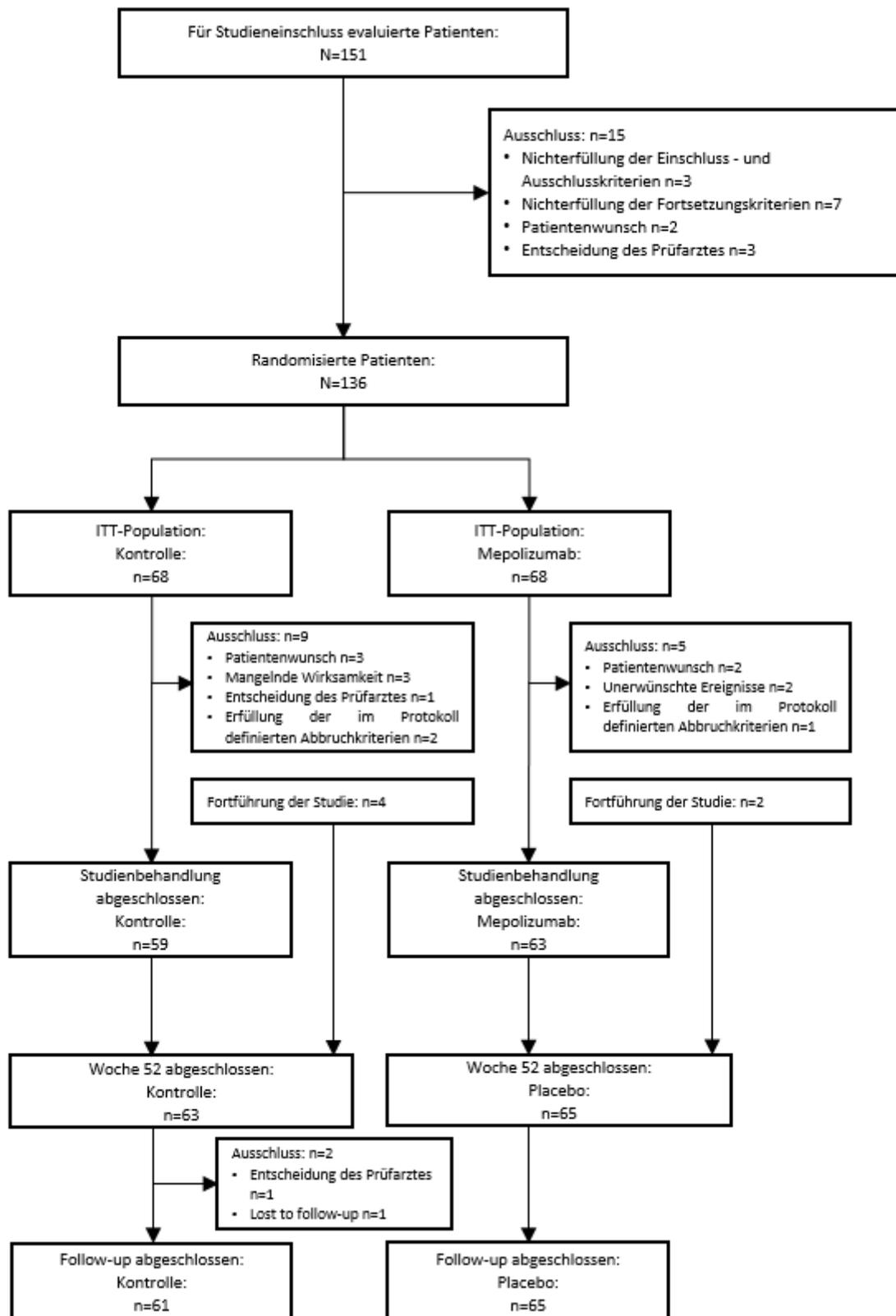


Abbildung 4-19: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie MEA115921 (MIRRA)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-143: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEA115921 (MIRRA)

Studie MEA115921 (MIRRA)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Subjects Receiving Standard of Care Therapy.	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 MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische Studie.

A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, kontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines RandAll NG erzeugt, die Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Prüfarzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) 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.

Endpunkt: Remission**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 MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Remission wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts Remission ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu EGPA Rezidiv

- Zeit bis zum ersten (schweren) EGPA-Rezidiv
- EGPA-Rezidiv – Jahresrate

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 MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu EGPA Rezidiv wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen der Endpunkte zu EGPA Rezidiv ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: BVAS**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 MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der BVAS wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts BVAS ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Reduktion der oralen Kortikosteroide (OCS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Reduktion der oralen Kortikosteroide (OCS) wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts Reduktion der oralen Kortikosteroide (OCS) ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: ACQ-6**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 MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der ACQ-6 wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts ACQ-6 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu SNOT-22

- Veränderung des SNOT-22
- SNOT-22 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 MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Endpunkte zu SNOT-22 wurden als Wirksamkeitsendpunkte berichtet. Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT-Population. Für die Analysen der Endpunkte zu SNOT-22 ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik**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 MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Der Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts Fragebogen zur Erfassung der sinunasalen Symptomatik ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Hospitalisierung**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 MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Hospitalisierung zur Erfassung der sinusalen Symptomatik wurde als Wirksamkeitsendpunkt berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse des Endpunkts Hospitalisierung ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Endpunkte zu SF-36

- Veränderung des SF-36
- SF-36 Responder

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 MEA115921 (MIRRA) 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 der 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 MEA115921 (MIRRA) 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

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 MEA115921 (MIRRA) handelte es sich um eine doppelblinde, aktivkontrollierte, parallele multizentrische klinische Studie. Prüfärzte und Studienpersonal verblieben über den gesamten Zeitraum verblindet. Die Unerwünschten Ereignissen wurden als Sicherheitsendpunkte berichtet. Die Analyse erfolgte auf Basis der Safety-Population. Für die Analyse der Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen ergibt sich daher kein Hinweis auf ein mögliches Verzerrungspotenzial.

Anhang 4-G: Zusätzliche Tabellen

Der Anhang 4-G befindet sich in einem separaten Dokument.